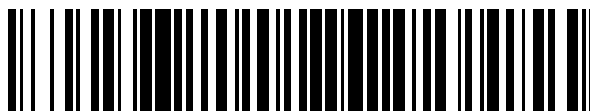


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 535**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10732316 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2454242**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de 3-triazolil-sulfóxido quirales**

30 Prioridad:

16.07.2009 DE 102009027771

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.12.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein , DE**

72 Inventor/es:

**ANTONS, STEFAN;
LUI, NORBERT y
MORADI, WAHED, AHMED**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 525 535 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de 3-triazolil-sulfóxido quirales

La presente invención se refiere a un procedimiento catalítico para la preparación de derivados de 3-triazolil-sulfóxido en forma enantioméricamente pura o enantioméricamente enriquecida.

- 5 La síntesis química de 3-triazolil-sulfóxidos se describe en la literatura, pero conduce a una mezcla racémica (documento WO 1999/055668).

10 Los sulfóxidos quirales enantioméricamente puros y los correspondientes derivados son de gran importancia en la industria farmacéutica y agroquímica. Dichos compuestos se pueden procesar para procurar exclusivamente el enantiómero biológicamente activo de un medicamento o agente fitoprotector químico. Esto excluye no solo los residuos del procedimiento de preparación, sino que evita también los efectos secundarios potencialmente dañinos que se pueden generar por el enantiómero indeseado. (Nugent *et al.*, Science 1993, 259, 479; Noyori *et al.*, CHEMTECH 1992, 22, 360).

15 La síntesis enantioselectiva de los sulfóxidos quirales se describe en la literatura. Se encuentran artículos de recapitulación que describen esta metodología, por ejemplo, en H. B. Kagan en "Catalytic Asymmetric Synthesis"; I. Ed. VCH: Nueva York 1993, 203-226; Ojima N. Khar en Chem. Rev. 2003, 103, 3651-3705; K. P. Bryliakov en Current Organic Chemistry 2008, 12, 386-404. Además de los procedimientos catalizados por metal clásicos para la síntesis de sulfóxidos quirales, se describen también en la literatura procedimientos enzimáticos y cromatográficos (K. Kaber en "Biotransformations in Organic Synthesis", Springer Ed., 3ª ed. 1997; H. L. Holland, Nat. Prod. Rep., 2001, 18, 171-181). A este respecto, los procedimientos enzimáticos son predominantemente específicos de sustrato y además la realización industrial es muy cara y costosa. Por ejemplo, las monooxigenasas y peroxidasas son clases de enzimas importantes que son capaces de catalizar una multiplicidad de sulfuros a sulfóxidos (S. Colonna *et al.*, Tetrahedron Asymmetry 1993, 4, 1981). Sin embargo, se ha mostrado que el resultado estereoquímico de la oxidación enzimática depende en gran medida de la estructura del sulfuro.

25 Es un procedimiento empleado frecuentemente para la oxidación enantioselectiva de tioéteres el conocido procedimiento de epoxidación Sharpless modificado por Kagan con complejos de titanio quirales (J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 8188-8193). A este respecto, se "desactiva" el complejo de titanio quiral, compuesto por $Ti(OPr^i)_4$ y (+)- o (-)-tartrato de dietilo (DET), con un equivalente de agua y se cataliza la oxidación enantioselectiva de sulfuro de sulfuros de arilalquilo. No obstante, se obtuvieron buenos resultados con el reactivo de Kagan con una relación de mezcla de $Ti(OPr^i)_4/DET/H_2O = 1:2:1$ y un peróxido orgánico (por ejemplo hidroperóxido de *tert*-butilo). La buena enantioselectividad de los complejos de titanio descritos está acompañada por una baja actividad catalítica que se describe por la relación cuantitativa necesaria entre sustrato y catalizador. Mediante este procedimiento, se puede alcanzar la oxidación directa de sulfuros de arilalquilo sencillos como, por ejemplo, sulfuros de arilmetilo, hasta sulfóxidos ópticamente activos. Se ha encontrado que la oxidación asimétrica de, por ejemplo sulfuros de alquilo funcionalizados en estas condiciones, se realiza con enantioselectividad moderada.

35 Pasini *et al.* han podido ciertamente oxidar sulfuro de fenilmetilo con bajas cantidades de bases de Schiff de oxotitanio (IV) quirales y peróxido de hidrógeno, pero con malos excesos enantioméricos (valores de ee <20%) (Gaz. Chim. Ital. 1986, 116, 35-40). Colona *et al.* describen experimentos similares con complejos de titanio quirales de N-salicil-L-aminoácidos (Org. Bioorg. Chem. 1987, 71-71). Además, los procedimientos catalizados por titanio dan como resultado procesamientos muy costosos, lo que es muy desventajoso para un proceso económico a escala industrial.

40 Un procedimiento adicional se basa en bases de Schiff de vanadio (IV) como catalizadores eficaces para la oxidación de sulfuro. El catalizador quiral se prepara *in situ* a partir de $VO(acac)_2$ con una base de Schiff de aminoalcoholes quirales (Synlett. 1998, 12, 1327-1328; Euro. J. Chem. 2009, 2607-2610). No obstante, este procedimiento está limitado a arilalquiltioéteres sencillos y no fluorados como, por ejemplo, sulfuro de p-tolilmetilo.

45 Hasta ahora, los enantiómeros de 3-triazolil-sulfóxidos que resultan racémicos según procedimientos conocidos en la literatura se obtienen mediante una costosa separación mediante HPLC en fases quirales. La separación cromatográfica de enantiómeros en fases quirales estacionarias no es sin embargo generalmente adecuada para grandes cantidades de principio activo, sino que sirve únicamente para procurar cantidades menores. Además, la utilización de HPLC en fases quirales es extremadamente costosa debido al alto precio de estos materiales y al elevado consumo de tiempo, particularmente a escala preparativa.

50 Existía por tanto una necesidad urgente de un procedimiento catalítico que fuera practicable particularmente a escala industrial. La invención se basa por tanto en el objetivo de proporcionar dicho procedimiento catalítico que, además de la factibilidad industrial, garantice su economía, buenos rendimientos y una variación de la relación enantiomérica.

Con respecto a las desventajas y problemas anteriormente mencionados, existe la necesidad urgente de un procedimiento catalítico simplificado, industrial y económicamente realizable para la oxidación enantioselectiva de sulfuro de derivados de 3-triazolil-sulfóxido fluorados sustituidos. Los derivados de 3-triazolil-sulfóxido obtenibles con este procedimiento pretendido se deben obtener a este respecto preferentemente con alto rendimiento y alta pureza.

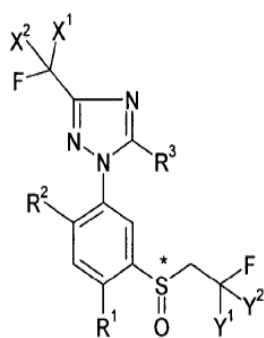
5

Particularmente, el procedimiento pretendido debe posibilitar la obtención de los compuestos objetivo deseados sin la necesidad de procedimientos de purificación complejos como cromatografía quiral.

No se ha descrito hasta ahora la separación de los enantiómeros ni tampoco la síntesis de derivados de 3-triazolil-sulfóxido que poseen un grupo sulfóxido quiral en forma enantioméricamente pura o en forma enantioméricamente enriquecida.

10

Se ha conseguido el objetivo de la presente invención mediante un procedimiento para la preparación de derivados de 3-triazolil-sulfóxido de fórmula general (I)



(I)

en la que

X¹ y X² representan independientemente entre sí flúor, cloro, bromo, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ o halogenoalquilo C₁-C₁₂,

15

Y¹ e Y² representan independientemente entre sí flúor, cloro, bromo, hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ o halogenoalquilo C₁-C₁₂,

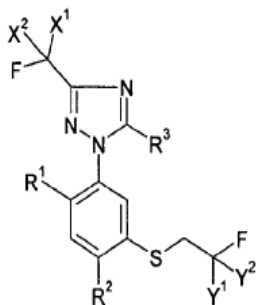
R¹ y R² representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, halogenoalquilo C₁-C₁₂, ciano, halógeno o nitro,

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, amino, nitro, NH(CO)-alquilo C₁-C₁₂ o N=CR'R,

en el que R y R' representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ o arilo,

20

caracterizado porque se hace reaccionar un sulfuro de fórmula (II)



(II)

en la que X¹, X², Y¹, Y², R¹, R² y R³ tienen los significados anteriormente citados,

en presencia de un catalizador quiral y un agente de oxidación,

seleccionándose el agente de oxidación de peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de alquilo e hidroperóxido de arilalquilo y siendo el catalizador quiral un complejo metal-ligando quiral y el metal un metal de transición.

Se ilustran a continuación los significados preferentes, especialmente preferentes y muy especialmente preferentes de los restos X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^1 , R^2 y R^3 indicados en la fórmula (I) general anteriormente mencionada.

5 X^1 , X^2 , Y^1 e Y^2 representan independientemente entre sí preferentemente flúor, cloro, hidrógeno, alquilo $C_{1-C_{12}}$ o halogenoalquilo $C_{1-C_{12}}$,

R^1 y R^2 representan independientemente entre sí preferentemente flúor, cloro, hidrógeno o alquilo $C_{1-C_{12}}$,

R^3 representa preferentemente hidrógeno, alquilo $C_{1-C_{12}}$ o amino,

10 X^1 y X^2 , Y^1 e Y^2 representan independientemente entre sí con especial preferencia flúor, cloro, hidrógeno o halogenoalquilo $C_{1-C_{12}}$,

R^1 y R^2 representan independientemente entre sí con especial preferencia flúor, hidrógeno o alquilo C_{1-C_6} ,

R^3 representa con especial preferencia hidrógeno o amino,

X^1 y X^2 , Y^1 e Y^2 representan independientemente entre sí con muy especial preferencia flúor, hidrógeno o halogenoalquilo C_{1-C_6} ,

15 R^1 y R^2 representan independientemente entre sí con muy especial preferencia flúor o metilo,

R^3 representa con muy especial preferencia hidrógeno.

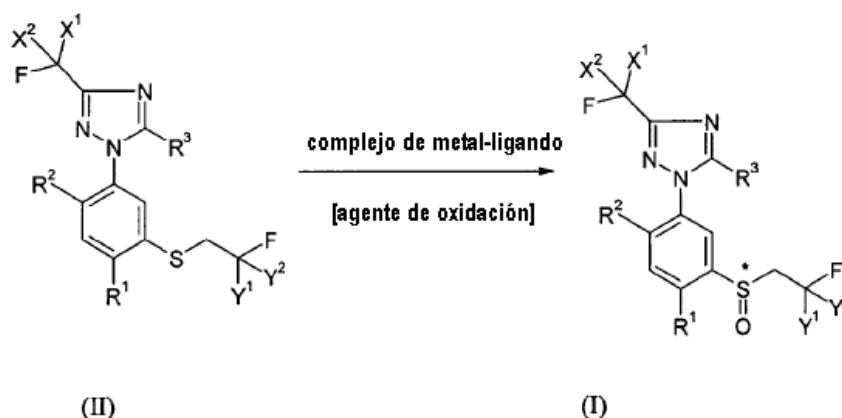
Sorprendentemente, los derivados de 3-triazolil-sulfóxido quirales de fórmula (I) se pueden preparar en las condiciones según la invención con buenos rendimientos y con alta pureza, no mostrando el procedimiento según la invención las desventajas descritas con relación al estado de la técnica.

20 Los compuestos de fórmula (I) se generan según el procedimiento según la invención, según las condiciones de preparación, en una relación enantiomérica de 50,5:49,5 a 99,5:0,5 de enantiómero (+):(-) o enantiómero (-):(+) .

La pureza enantiomérica se puede elevar, en caso necesario, según distintos procedimientos. Dichos procedimientos son conocidos por el especialista e incluyen particularmente la cristalización preferente en un disolvente orgánico o una mezcla de disolvente orgánico con agua.

25 El procedimiento según la invención se puede ilustrar mediante el siguiente esquema (I):

Esquema (I)



en el que X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^1 , R^2 , R^3 tienen los significados anteriormente dados.

Definiciones generales

30 En relación con la presente invención, el término halógeno (Hal) comprende, a menos que se defina de otro modo,

aquellos elementos que se seleccionan del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo, usándose preferentemente flúor, cloro y bromo y con especial preferencia flúor y cloro.

Los grupos eventualmente sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes en las sustituciones múltiples iguales o distintos.

- 5 Los grupos alquilo sustituidos con uno o varios átomos de halógeno (-Hal) se seleccionan, por ejemplo, de trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CF₃CH₂, ClCH₂ o CF₃CCl₂.

Los grupos alquilo son, en relación con la presente invención, a menos que se definan de otro modo, grupos hidrocarburo saturados lineales, ramificados o en forma de anillo.

- 10 La definición de alquilo C₁-C₁₂ comprende el intervalo máximo definido en el presente documento para un grupo alquilo. En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo.

Los grupos arilo son, en relación con la presente invención a menos que se definan de otro modo, grupos hidrocarburo aromáticos que pueden presentar uno, dos o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S.

- 15 En particular, esta definición comprende por ejemplo los significados ciclopentadienilo, fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno; 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

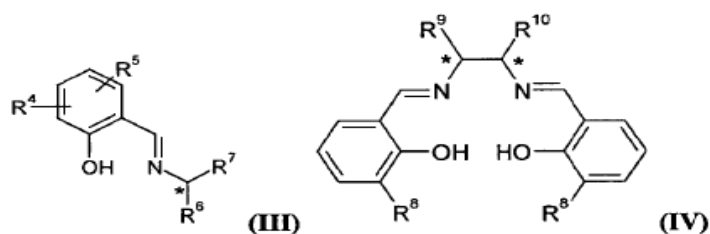
Los grupos alquilarilo son, en relación con la presente invención, a menos que se definan de otro modo, grupos arilo sustituidos con grupos alquilo que presentan una cadena de alquileo y que pueden presentar en la estructura de arilo uno o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S.

- 25 Son adecuados como agentes de oxidación para la preparación de sulfóxidos, peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo e hidroperóxidos de arilalquilo. Es un agente oxidante preferente el peróxido de hidrógeno. La relación molar de agente oxidante a sulfuro se encuentra en el intervalo de 0,9:1 a 4:1, preferentemente entre 1,2:1 y 2,5:1.

El complejo metal-ligando quiral se prepara a partir de un ligando quiral y un compuesto de metal de transición.

- 30 Los derivados de metal de transición son preferentemente derivados de vanadio, molibdeno, circonio, hierro, manganeso y titanio, con muy especial preferencia derivados de vanadio. Estos derivados se pueden utilizar, por ejemplo, en forma de halogenuros de metal de transición (IV), alcóxidos de metal de transición (IV) o acetilacetatos de metal de transición (IV).

- 35 El ligando quiral es un compuesto quiral que es capaz de reaccionar, por ejemplo, con los derivados de vanadio. Dichos compuestos se seleccionan preferentemente de alcoholes quirales. Los ligandos quirales preferentes incluyen igualmente las bases de Schiff de fórmulas (III) y (IV):



en las que en la fórmula (III)

R⁴ y R⁵ representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-fenilo, fenilo, halógeno, ciano, nitro, cianoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆,

- 40 R⁶ representa alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo o fenilo, carboxilo, carbonilalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o dialcoxi C₁-C₆-

alquilo C₁-C₆,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-fenilo, arilo, arilalquilo C₁-C₆, preferentemente *tert*-butilo, bencilo o fenilo

y los átomos de carbono quirales están marcados con *

5 en las que en la fórmula (IV)

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-fenilo, fenilo, halógeno, ciano, nitro, cianoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆,

R⁹ y R¹⁰ representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo, pudiendo R⁹ y R¹⁰ formar un puente

y los átomos de carbono quirales están marcados con *.

10 Estas bases de Schiff pueden formar un complejo de metal-ligando quiral que es conocido como complejo metálico quiral (de salen). La estequiometría de los complejos quirales puede variar y no es crítica para la invención.

El empleo del complejo de metal-ligando quiral en comparación con el sulfuro se encuentra en el intervalo de 0,001 a 10% en moles, preferentemente de 0,1 a 5% en moles, con muy especial preferencia de 1 a 4% en moles. Es posible un uso mayor del complejo de metal-ligando quiral, pero económicamente no es razonable.

15 El complejo de metal de transición quiral se produce mediante la reacción de un derivado de metal de transición y un ligando de complejo quiral separadamente o en presencia del sulfuro.

La reacción del sulfuro de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (I) se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. Se citan como disolventes adecuados, particularmente: THF, dioxano, dietiléter, diglima, metil-*tert*-butiléter (MTBE), *tert*-amilmetiléter (TAME), dimetiléter (DME), 2-metil-THF, acetonitrilo, butironitrilo, tolueno, xilol, mesitileno, acetato de etilo, acetato de isopropilo, alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol, carbonato de etileno, carbonato de propileno, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, hidrocarburos halogenados e hidrocarburos aromáticos, particularmente hidrocarburos clorados como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno, 4-metoxibenceno, compuestos alifáticos y aromáticos fluorados como triclorotrifluoroetano, trifluorobenceno, 4-clorotrifluorobenceno y agua. Se pueden utilizar también mezclas de disolventes.

20 Se ha observado además que la relación enantiomérica se puede controlar no solo mediante el sistema catalizador, sino también mediante el disolvente.

30 Se han de citar como otros factores de influencia en la relación enantiomérica, además del agente de oxidación, también la temperatura.

Los procedimientos adecuados para la determinación del exceso enantiomérico son familiares para el especialista. Se citan como ejemplos HPLC en fases estacionarias quirales y análisis de RMN con reactivos de desplazamiento quirales.

35 La reacción se lleva a cabo en general a una temperatura entre -80 y 200°C, preferentemente entre 0 y 140°C, con muy especial preferencia a entre 10 y 60°C, así como a una presión de hasta 10.000 kPa, preferentemente a una presión entre la presión normal y 4.000 kPa.

La preparación de los tioéteres de fórmula general (II) se describe por ejemplo en el documento WO 1999/055668 o se puede llevar a cabo análogamente.

Los ligandos se preparan según procedimientos conocidos (Adv. Synth. Catal. 2005, 347, 1933-1936).

40 El aislamiento de los compuestos deseados de fórmula general (I) se puede realizar, por ejemplo, mediante extracción y cristalización posteriores.

La presente invención se ilustra detalladamente mediante los siguientes ejemplos, no debiendo interpretarse los ejemplos de modo limitante de la invención.

45 Los productos producidos según el procedimiento según la invención presentan una relación enantiomérica de 50,5:49,5 a 99,5:0,5, preferentemente de 60:40 a 95:5, con especial preferencia de 75:25 a 90:10 de enantiómero (+):(-) o de enantiómero (-):(+) , con muy especial preferencia de enantiómero (+):(-). Por tanto, se prefieren según la invención

aquellas relaciones enantioméricas en los intervalos dados que presentan un exceso de enantiómero (+).

Por tanto, el exceso enantiomérico se puede encontrar entre 0% de ee y 99% de ee. El exceso enantiomérico es una medida indirecta de la pureza enantiomérica de un compuesto y da la proporción de un enantiómero puro en una mezcla cuya parte restante es el racemato del compuesto.

- 5 En caso necesario, el exceso enantiomérico se puede aumentar considerablemente mediante una cristalización posterior con o sin disolvente. Dichos procedimientos son conocidos por el especialista e incluyen particularmente la cristalización preferente con un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos con agua.

Ejemplos de preparación:

Ejemplo 1: Síntesis de (+)-1-{2,4-dimetil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanyl]fenil}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol

- 10 Se disolvieron en un matraz de tres bocas 10,3 g (27,54 mmol, al 95%) de 1-{2,4-dimetil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanyl]fenil}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol y 145,8 mg (0,55 mmol) de acetilacetato de vanadio en 36 ml de cloroformo y se agitaron durante 10 minutos. A continuación, se añadieron 275,8 mg (0,825 mmol) de (S)-(2,4-di-*tert*-butil-6-[(E)-{(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)imino}metil]fenol. Después de 10 minutos, se dosificaron 5,66 g (50 mmol) de H₂O₂ al 30% durante 6 horas. Se siguió el desarrollo de la reacción mediante HPLC. Después de 4 h de tiempo de reacción, se dosificaron otros 145,8 mg (0,55 mmol) de acetilacetato de vanadio y 275,8 mg de 2,4-di-*tert*-butil-6-[(E)-[(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)imino]metil]fenol en 4 ml de cloroformo. A continuación, se añadieron consecutivamente 40 ml de cloroformo, 20 ml de agua así como 20 ml de solución de tiosulfato. Después de la separación de la fase acuosa, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 10,84 g de cristales marrones grisáceos de (+)-1-{2,4-dimetil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanyl]fenil}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol (98% de rendimiento, 93,1% de pureza de HPLC) con una proporción de sulfona de 2,81%. Se determinó el exceso enantiomérico mediante HPLC en fase quiral (Daicel Chiracel OJ-RH 150) con una relación de 16,34: 83,66.
- 15
- 20

Se mejoró la relación enantiomérica, por ejemplo mediante cristalización en CHCl₃, a 3,39:96,61.

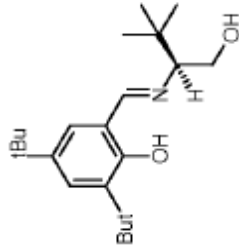
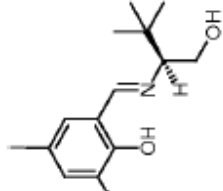
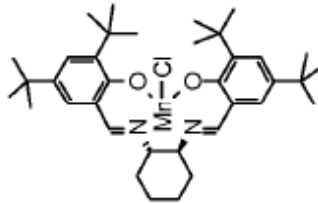
Tabla 1: Oxidación de 1-{2,4-dimetil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanyl]fenil}-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol en distintas condiciones:

Agente de oxidación	Disolvente	Relación enantiomérica
H ₂ O ₂	CHCl ₃	16,34:83,66
H ₂ O ₂	CHCl ₃	3,39:96,61 después de cristalización en CHCl ₃
H ₂ O ₂	CHCl ₃ :tolueno	18,54:81,46
Hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo	CHCl ₃	50,0:50,0
Hidroperóxido de cumol	CHCl ₃	50:50
H ₂ O ₂	Acetonitrilo	50:50
H ₂ O ₂	DME	31,49:68,51
H ₂ O ₂	n-Butanol	36,61:63,39
H ₂ O ₂	Metanol	50:50
H ₂ O ₂	Ácido acético glacial	42,58:57,42
H ₂ O ₂	AcOEt	35,18:64,82
H ₂ O ₂	THF	50:50
H ₂ O ₂	Me-THF	36,0:64,0
H ₂ O ₂	4-Metoxibenceno	16,33:83,67

(continuación)

Agente de oxidación	Disolvente	Relación enantiomérica
H ₂ O ₂	1,2-Diclorobenceno	18,71:81,29
H ₂ O ₂	Clorobenceno	27,87:72,13
H ₂ O ₂	4-Clorotrifluorobenceno	24,94:75,06
H ₂ O ₂	1,1,2,2-Tetracloroetano	18,97:81,03
H ₂ O ₂	DMAC	46,78:53,22

Tabla 2: Oxidación de 1-{2,4-dimetil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]fenil}-3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol con distintos catalizadores:

Sistema catalizador	Agente de oxidación	Disolvente	T	Relación enantiomérica [(-):(+)]
VO(acac) ₂ / 	H ₂ O ₂	CHCl ₃	TA	16,34:83,66
Fe(acac) ₃ / 	H ₂ O ₂	DCM	TA	18,04:81,96
	H ₂ O ₂	Acetonitrilo	40°C	19,91:80,09
quiral				

Ejemplo 2: 3-(Difluorometil)-1-{2,4-dimetil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfinil]fenil}-1*H*-1,2,4-triazol

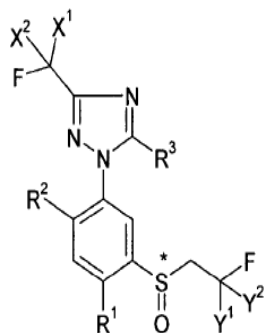
Análogamente al ejemplo 1, a partir de 3-(difluorometil)-1-{2,4-dimetil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfinil]fenil}-1*H*-1,2,4-triazol se obtuvo el 3-(difluorometil)-1-{2,4-dimetil-5-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfinil]fenil}-1*H*-1,2,4-triazol. Se determinó el exceso enantiomérico mediante HPLC en fase quiral (Daicel Chiracel OJ-RH 150) con una relación de 7,37:92,63.

5 Ejemplo 3: 1-{5-[(2,2-Difluoroetil)sulfinil]-2,4-dimetilfenil}-3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol

Análogamente al ejemplo 1, a partir de 1-{5-[(2,2-difluoroetil)sulfinil]-2,4-dimetilfenil}-3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol se obtuvo el 1-{5-[(2,2-difluoroetil)sulfinil]-2,4-dimetilfenil}-3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol. Se determinó el exceso enantiomérico mediante HPLC en fase quiral (Daicel Chiracel OJ-RH 150) con una relación de 19,97:80,03.

REVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados de 3-triazolil-sulfóxido de fórmula general (I) en forma enantioméricamente pura o en forma enantioméricamente enriquecida.



(I)

5 en la que

X^1 y X^2 representan independientemente entre sí flúor, cloro, bromo, hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} o halogenoalquilo C_1 - C_{12} ,

Y^1 e Y^2 representan independientemente entre sí flúor, cloro, bromo, hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} o halogenoalquilo C_1 - C_{12} ,

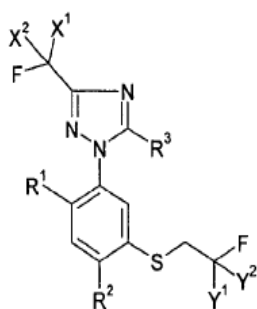
10 R^1 y R^2 representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} , halogenoalquilo C_1 - C_{12} , ciano, halógeno o nitro,

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} , amino, nitro, $NH(CO)$ -alquilo C_1 - C_{12} o $N=CR'R$,

en el que R y R' representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} o arilo,

caracterizado porque

15 (A) se hace reaccionar un sulfuro de fórmula (II)



(II)

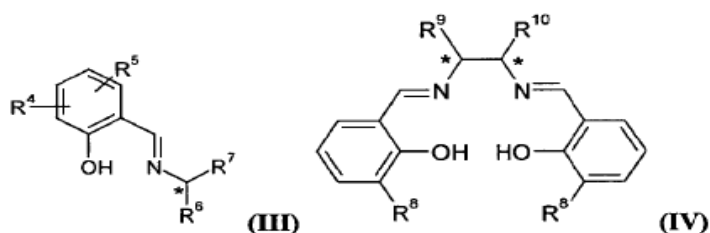
en la que X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados anteriormente citados,

en presencia de un catalizador quiral y un agente de oxidación,

20 seleccionándose el agente de oxidación de peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de alquilo e hidroperóxido de arilalquilo y

siendo el catalizador quiral un complejo metal-ligando quiral y el metal un metal de transición.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la relación enantiomérica es de 50,5:49,5 a 99,5:0,5 de enantiómero (+):(-) o enantiómero (-):(+).
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** la relación enantiomérica es de 50,5:49,5 a 99,5:0,5 de enantiómero (+):(-).
- 5 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque**
 X^1 y X^2 , Y^1 e Y^2 representan independientemente entre sí flúor, cloro, hidrógeno o halogenoalquilo C_1-C_{12} ,
 R^1 y R^2 representan independientemente entre sí flúor, hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,
 R^3 representa hidrógeno o amino,
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque**
- 10 X^1 y X^2 , Y^1 e Y^2 representan independientemente entre sí flúor, hidrógeno o halogenoalquilo C_1-C_6 ,
 R^1 y R^2 representan independientemente entre sí flúor o metilo,
 R^3 representa hidrógeno.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** como catalizador quiral se usa un complejo metal-ligando quiral, en el que el metal es un metal de transición y el ligando representa un compuesto de la fórmula (III) o (IV),
- 15



- en las que en la fórmula (III)
- R^4 y R^5 representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -fenilo, fenilo, halógeno, ciano, nitro, cianoalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 ,
- 20 R^6 representa alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo o fenilo, carboxilo, carbonilalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 o dialcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 ,
- R^7 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -fenilo, arilo, arilalquilo C_1-C_6 , preferentemente *tert*-butilo, bencilo o fenilo
- 25 y los átomos de carbono quirales están marcados con *,
- en las que en la fórmula (IV)
- R^8 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -fenilo, fenilo, halógeno, ciano, nitro, cianoalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 ,
- R^9 y R^{10} representan hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o fenilo, pudiendo R^9 y R^{10} formar un puente
- 30 y los átomos de carbono quirales están marcados con *.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** a continuación de la etapa (A) se realiza una cristalización en un disolvente orgánico o una mezcla de disolvente orgánico con agua.
8. Derivados de 3-triazolil-sulfóxido de fórmula (I) enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos, que puedan prepararse conforme al procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en los que la relación enantiomérica sea de 50,5:49,5 a 99,5:0,5 de enantiómero (+):(-).
- 35