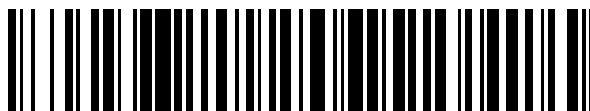


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 850**

51 Int. Cl.:

C07C 315/04 (2006.01)

C07C 317/28 (2006.01)

C07C 317/18 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2013** **PCT/US2013/027010**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013** **WO2013126495**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2013** **E 13706907 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016** **EP 2817289**

54 Título: **Procesos de síntesis asimétrica para la preparación de compuestos de aminosulfona**

30 Prioridad:

21.02.2012 US 201261601480 P
17.05.2012 US 201261648521 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2017

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US

72 Inventor/es:

CONNOLLY, TERRENCE, J.;
RUCHELMAN, ALEXANDER, L. y
LEONG, WILLIAM, W.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 613 850 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

Procesos de síntesis asimétrica para la preparación de compuestos de aminosulfona

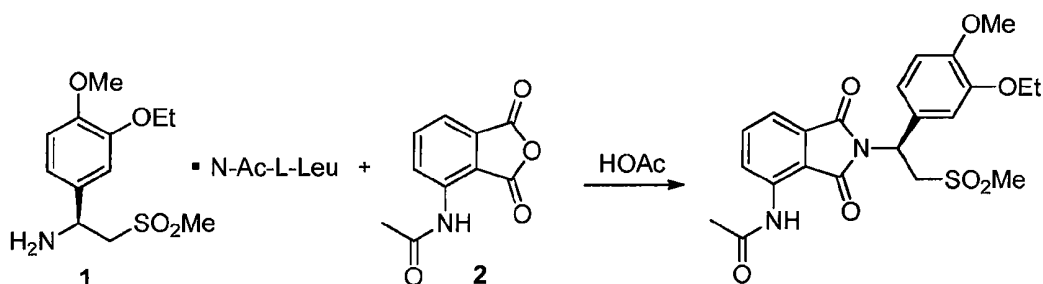
1. Campo

En la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de un compuesto de aminosulfona, p.ej., (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metanosulfonil)-et-2-ilamina. El compuesto se puede usar en la producción de moduladores de PDE 4 que contienen sulfona, por ejemplo, (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida y (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida.

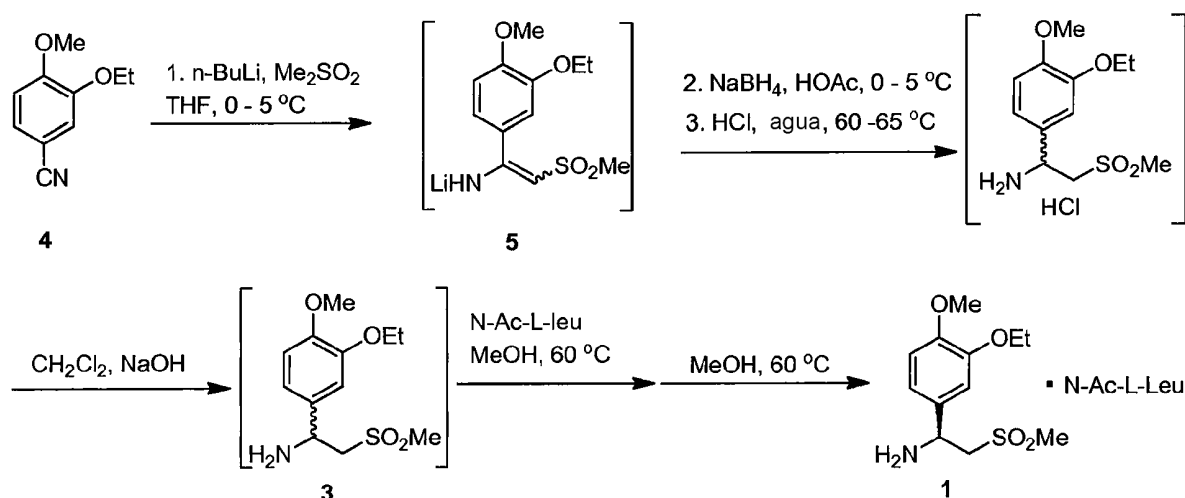
2. Antecedentes

La producción incrementada o desregulada del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) se ha implicado en enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunitarias. Se ha demostrado que el monofosfato de adenosina 3', 5'-cíclico (cAMP) desempeña un papel en la producción de TNF- α . La elevación del cAMP en los leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la liberación posterior de mediadores inflamatorios, que incluyen TNF- α . El mecanismo celular principal para la inactivación del cAMP es la ruptura del cAMP mediante una familia de isoenzimas denominadas fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE). La inhibición de PDE, en particular la PDE de tipo IV (PDE4), es eficaz en la inhibición de la liberación de TNF- α .

Por ejemplo, 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona es un inhibidor de PDE4 que está en investigación actualmente como antiinflamatorio para el tratamiento de una diversidad de afecciones, que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis y otras afecciones alérgicas, autoinmunitarias y reumatológicas. La forma del enantiómero S de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona se puede preparar haciendo reaccionar la (S)-aminosulfona 1 con el intermedio 2.



Los métodos existentes para sintetizar la (S)-aminosulfona 1 implican la resolución de la aminosulfona racémica correspondiente mediante métodos conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen la formación y cristalización de sales quirales, y el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento quiral. Véase, p.ej., Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). En un ejemplo, como se representa en el Esquema 1 más adelante, se prepara la (S)-aminosulfona 1 mediante la resolución de la aminosulfona racémica 3 con N-Ac-L-Leu. La aminosulfona racémica 3 se prepara convirtiendo 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo 4 en el intermedio de enamina 5 seguido de la reducción de la enamina e hidrólisis con borato. Este proceso se ha informado en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2010/0168475.



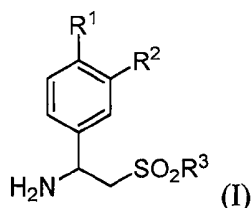
Esquema 1

El documento CA 2.761.845 A1 describe la preparación de los isómeros (S) y (R) de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsufonil)etilamina. Hsiao *et al.* (*Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(32), 9918-9919) describe la hidrogenación enantioselectiva de derivados de β -aminoácidos por medio de la síntesis asimétrica de enaminas sin proteger. Corey *et al.* (*Journal of the American Chemical Society*, 1987, 109(25), 7925-7926) describe la reducción enantioselectiva de cetonas mediante el uso, por ejemplo, de un catalizador de boro quirral, mientras Burk *et al.* (*Journal of the American Chemical Society*, 1992, 114(15), 6266-6267) describe la hidrogenación asimétrica de una diversidad de derivados de N-acil hidrazona.

El procedimiento para preparar una aminosulfona enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura, tal como el compuesto 1, puede ser ineficaz, ya que implica la resolución de la aminosulfona racémica 3. Así, existe la necesidad de procesos sintéticos asimétricos para la preparación de una aminosulfona enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura, en particular para la producción a escala de fabricación. La hidrogenación asimétrica catalítica directa de un intermedio adecuado de enamina o cetona tiene un interés particular, ya que elimina la necesidad de resolución clásica o el uso de una cantidad estequiométrica de un compuesto auxiliar quirral, y, así, puede ser sintéticamente eficaz y económica.

3. Sumario

En la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de compuestos de aminosulfona enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura. En una realización, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de aminosulfona enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura de Fórmula (I):



o una sal, solvato que incluye un hidrato, estereoisómero, isotópico, o polimorfo del mismo, en el que R^1 , R^2 , y R^3 se definen en otra parte en la presente memoria.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de aminosulfonas que comprenden la etapa de reducir una enamina, o una sal de la misma, por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quirral, o (2) un complejo quirral de catalizador metálico/ligando.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de aminosulfonas que comprenden las etapas de: (a) hacer reaccionar una enamina, o una sal de la misma, con un reactivo acilante para formar una N-acil enamina; (b) reducir la N-acil enamina por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quirral, o (2) un complejo quirral de catalizador metálico/ligando para formar una N-acil aminosulfona; y (c) convertir la N-acil aminosulfona en la aminosulfona.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de aminosulfonas que

comprenden las etapas de: (a) hacer reaccionar una cetona con amoniaco o una sal de amonio para formar una enamina; (b) opcionalmente aislar la enamina; y (c) reducir la enamina por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando.

- 5 En otra realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de aminosulfonas que comprenden las etapas de: (a) reducir una cetona por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar una hidroxisulfona; y (b) convertir la hidroxisulfona en la aminosulfona.

- 10 En otra realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de aminosulfonas que comprenden las etapas de: (a) reducir una cetona por medio de hidrogenación de transferencia en presencia de un reactivo de transferencia y (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar una hidroxilsulfona; y (b) convertir la hidroxisulfona en la aminosulfona.

- 15 En otra realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de aminosulfonas que comprenden las etapas de: (a) reducir una cetona por medio de reducción con borano en presencia de un reactivo de borano y una oxazaborolidina quiral para formar una hidroxilsulfona; y (b) convertir la hidroxisulfona en la aminosulfona.

- En otra realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de aminosulfonas que comprenden las etapas de: (a) reducir una cetona en presencia de un reactivo reductor, un ácido de Lewis, y una sulfonamida quiral soportada por polímero para formar una hidroxilsulfona; y (b) convertir la hidroxisulfona en la aminosulfona.

- 20 En otra realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de aminosulfonas que comprenden las etapas de: (a) reducir una cetona por medio de una reducción asimétrica mediada por levadura u hongo en presencia de una levadura u hongo para formar una hidroxilsulfona; y (b) convertir la hidroxisulfona en la aminosulfona.

- 25 En otra realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de aminosulfonas que comprenden las etapas de: (a) reducir una cetona por medio de hidrosililación en presencia de un silano y (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar una hidroxilsulfona; y (b) convertir la hidroxisulfona en la aminosulfona.

- 30 En otra realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de aminosulfonas que comprenden las etapas de: (a) poner en contacto una hidroxisulfona con una lipasa y un éster para formar una hidroxilsulfona enantioméricamente enriquecida; y (b) convertir la hidroxisulfona enantioméricamente enriquecida en la aminosulfona.

- 35 En otra realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de aminosulfonas que comprenden las etapas de: (a) hacer reaccionar una cetona con una N-acil hidrazina; (b) reducir el compuesto resultante de la etapa (a) por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando; y (c) convertir el compuesto resultante de la etapa (b) en la aminosulfona.

En otra realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de aminosulfonas que comprenden la etapa de reducir una enamina, o una sal de la misma, por medio de reducción con borano en presencia de un reactivo de borano y un ligando quiral.

40 **4. Descripción detallada**

4.1 Definición

- 45 Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique de otra manera, el término "proceso(s)" proporcionado en la presente memoria se refiere a los métodos descritos en la presente memoria que son útiles para preparar un compuesto proporcionado en la presente memoria. La presente descripción también abarca las modificaciones de los métodos descritos en la presente memoria (p.ej., materiales de partida, reactivos, grupos protectores, disolventes, temperaturas, tiempos de reacción, purificación).

- 50 Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, el término "añadir" "reaccionar", "tratar" o similares significa poner en contacto un reactivo, disolvente, catalizador, grupo reactivo o similar con otro reactivo, disolvente, catalizador, grupo reactivo o similar. Los reactivos, disolventes, catalizadores, grupos reactivos o similares se pueden añadir individualmente, de manera simultánea o por separado, y se pueden añadir en cualquier orden. Se pueden añadir con presencia o ausencia de calor, y se pueden añadir opcionalmente bajo una atmósfera inerte. "Reaccionar" se puede referir a la formación *in situ* o a la reacción intramolecular en la que los grupos reactivos están en la misma molécula.

Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, una reacción que es

"sustancialmente completa" o que se lleva a la "finalización sustancial" significa que la reacción contiene más de alrededor del 80% de rendimiento en porcentaje, en una realización más de alrededor del 90% de rendimiento en porcentaje, en otra realización más de alrededor del 95% de rendimiento en porcentaje, y en otra realización más de alrededor del 97% de rendimiento en porcentaje del producto deseado.

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, el término "sal" incluye, pero sin limitación, las sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar las sales de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales que comprenden aniones que incluyen, pero sin limitación,
- 10 acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, bromuro, yoduro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, muscato, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, trietoduro, y pamoato. Los
- 15 compuestos que incluyen un grupo amino también pueden formar sales con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de base con diversos cationes. Los ejemplos no limitantes de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y, en ciertas realizaciones, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio, y hierro. Los compuestos que son de naturaleza ácida también son capaces de formar sales de base con compuestos que
- 20 incluyen un grupo amino.

Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, el término "hidrato" significa un compuesto o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

- 25 Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto. El término "solvato" incluye los hidratos (p.ej., monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, el término "polimorfo" significa las formas cristalinas sólidas de un compuesto o complejo del mismo. Los diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden exhibir diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas.

- 30 Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, el término "halo", "halógeno", o similares significa -F, -Cl, -Br, o -I.

- Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, el término "alquilo" significa una cadena de hidrocarburo saturada, monovalente, sin ramificar o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, los grupos alquilo (C_1 - C_6), tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-
- 35 metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, y hexilo. Los grupos alquilo más largos incluyen los grupos heptilo, octilo, nonilo y decilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. Los grupos alquilo también pueden ser los isotopólogos de los grupos alquilo de
- 40 abundancia natural al estar enriquecidos en isótopos de carbono y/o hidrógeno (es decir, deuterio o tritio).

- Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, el término "alcoxi" significa un grupo alquilo que está unido a otro grupo por medio de un átomo de oxígeno (p.ej., -O-alquilo). Un grupo alcoxi puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, los grupos alcoxi (C_1 - C_6), tales como -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-2-
- 45 metil-1-propilo, -O-2-metil-2-propilo, -O-2-metil-1-butilo, -O-3-metil-1-butilo, -O-2-metil-3-butilo, -O-2,2-dimetil-1-propilo, -O-2-metil-1-pentilo, 3-O-metil-1-pentilo, -O-4-metil-1-pentilo, -O-2-metil-2-pentilo, -O-3-metil-2-pentilo, -O-4-metil-2-pentilo, -O-2,2-dimetil-1-butilo, -O-3,3-dimetil-1-butilo, -O-2-etil-1-butilo, -O-butilo, -O-isobutilo, -O-*t*-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo y -O-hexilo. Los grupos alcoxi también pueden ser los isotopólogos de los grupos alcoxi de abundancia natural al estar enriquecidos en isótopos de carbono, oxígeno y/o hidrógeno (es decir, deuterio o tritio).
- 50

Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, el término "alcohol" significa cualquier compuesto sustituido con un grupo -OH. Los grupos alcohol también pueden ser los isotopólogos de los grupos alcohol de abundancia natural al estar enriquecidos en isótopos de oxígeno y/o hidrógeno (es decir, deuterio o tritio).

- 55 Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, el término "amino" o "grupo amino" significa un grupo monovalente de fórmula $-NH_2$, $-NH$ (alquilo), $-NH$ (arilo), $-N$ (alquilo) $_2$, $-N$ (arilo) $_2$ o $-N$ (alquil)(arilo). Los grupos amino también pueden ser los isotopólogos de los grupos amino de abundancia natural al estar enriquecidos en isótopos de carbono, nitrógeno y/o hidrógeno (es decir, deuterio o tritio).

A menos que se indique de otra manera, los compuestos proporcionados en la presente memoria, que incluyen los intermedios útiles para la preparación de los compuestos proporcionados en la presente memoria, que contienen grupos funcionales reactivos (tales como, sin limitación, restos carboxi, hidroxilo, y amino) también incluyen los derivados protegidos de los mismos. "Derivados protegidos" son aquellos compuestos en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con uno o más grupos protectores (también conocidos como grupos bloqueantes). Los grupos protectores adecuados para los restos carboxi incluyen bencilo, *t*-butilo, y similares, así como los isotopólogos de los mismos. Los grupos protectores adecuados para los grupos amino y amido incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen bencilo y similares. Los expertos habituales en la técnica conocen bien otros grupos protectores adecuados. La elección y el uso de los grupos protectores y las condiciones de reacción para colocar y retirar grupos protectores se describen en T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis* (tercera ed., Wiley, Nueva York, 1999).

Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, las siglas o símbolos para los grupos o reactivos tienen la definición siguiente: HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; TFA = ácido trifluoroacético; TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; THF = tetrahidrofurano; CH₃CN = acetonitrilo; HOAc = ácido acético; DCM = diclorometano.

Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, el término "sustituido" o "sustitución", cuando se usa para describir una estructura o resto químico, se refiere a un derivado de esa estructura o resto en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno están sustituidos con un sustituyente tal como, pero sin limitación: alquilo, alqueno, alquino, y cicloalquilo; alcoxi, alquilo; aroilo; deuterio, halo; haloalquilo (p.ej., trifluorometilo); heterocicloalquilo; haloalcoxi (p.ej., trifluorometoxi); hidroxilo; alcoxi; cicloalquilo; heterocicloalquilo; oxo; alcanoilo; arilo; heteroarilo (p.ej., indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, y pirimidilo); arilalquilo; alquilarilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; alquilheteroarilo; heterociclo; heterocicloalquil-alquilo; ariloxi, alcanoiloxi; amino; alquilamino; arilamino; arilalquilamino; cicloalquilamino; heterocicloamino; amino mono- y di-sustituido; alcanoilamino; aroilamino; arilalcanoilamino; aminoalquilo; carbamilo (p.ej., CONH₂); carbamilo sustituido (p.ej., CONH-alquilo, CONH-arilo, CONH-arilalquilo o casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno); carbonilo; alcóxicarbonilo; carboxi; ciano; éster; éter; guanidino; nitro; sulfonilo; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; arilalquilsulfonilo; sulfonamido (p.ej., SO₂NH₂); sulfonamido sustituido; tiol; alquiltio; ariltio; arilalquiltio; cicloalquiltio; heterociclotio; alquiltionio; ariltionio; y arilalquiltionio. En ciertas realizaciones, un sustituyente propiamente dicho puede estar sustituido con uno o más restos químicos tales como, pero sin limitación, los descritos en la presente memoria.

Si no se indica la estereoquímica de una estructura o una porción de la misma, p.ej., con líneas en negrita o discontinuas, se debe interpretar que la estructura o porción de la misma abarca todas las formas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas, y las mezclas racémicas de los compuestos.

A menos que se indique de otra manera, las expresiones "enantioméricamente enriquecido" y "enantioméricamente puro", tal como se usan de manera intercambiable en la presente memoria, se refieren a las composiciones en las que el porcentaje en peso de un enantiómero es mayor que la cantidad de ese enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (p.ej., más de 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del enantiómero (*S*) significa una preparación del compuesto que tiene más de un 50% en peso del enantiómero (*S*) respecto del enantiómero (*R*), tal como al menos un 75% en peso, e incluso tal como al menos un 80% en peso. En ciertas realizaciones, el enriquecimiento puede ser mucho mayor del 80% en peso, lo que proporciona una preparación "sustancialmente enriquecida ópticamente", "sustancialmente enriquecida enantioméricamente", "sustancialmente pura enantioméricamente", o una preparación "sustancialmente no racémica", que se refiere a las preparaciones de composiciones que tienen al menos un 85% en peso de un enantiómero respecto de otro enantiómero, tal como al menos un 90% en peso, y tal como al menos un 95% en peso. En ciertas realizaciones, la composición enantioméricamente enriquecida tiene una potencia mayor con respecto a la utilidad terapéutica por unidad de masa que la mezcla racémica de esa composición.

Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique de otra manera, la expresión "hidrogenación" se refiere a un proceso químico que añade átomos de hidrógeno a un enlace insaturado.

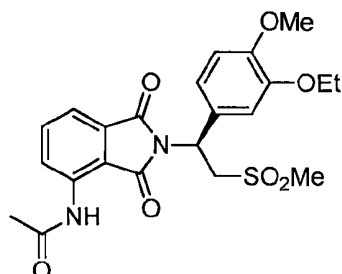
La descripción se puede entender más completamente mediante referencia a la siguiente descripción detallada y los ejemplos ilustrativos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes.

Aunque la mayoría de realizaciones y ejemplos proporcionados en la presente memoria se dirigen al enantiómero (*S*) de un compuesto de aminosulfona, se debe entender que se puede preparar el enantiómero (*R*) correspondiente de un compuesto de aminosulfona mediante los procesos descritos cuando se invierte la estereoquímica del reactivo quiral, disolvente, catalizador, ligando o similar.

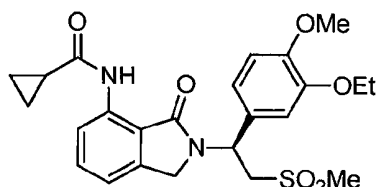
4.2 Procesos

En la presente memoria se proporcionan procesos para la preparación de compuestos de aminosulfona enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura. En ciertas realizaciones, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan una hidrogenación asimétrica.

Los compuestos de aminosulfona enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura son útiles para la preparación de ciertos compuestos que contienen grupos sulfona. En una realización, el compuesto que contiene grupos sulfona es (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida, o los isotopólogos de la misma. En otra realización, el compuesto que contiene grupos sulfona es (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-3-oxoisindolin-4-il)ciclopropanocarboxamida, o los isotopólogos de la misma.



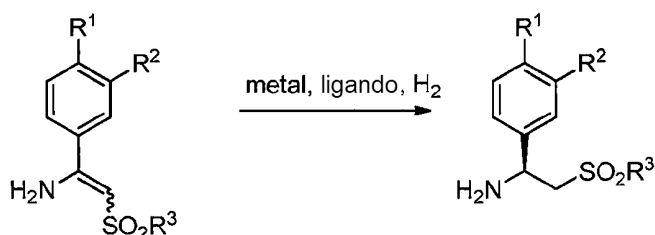
(S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il) acetamida



(S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil)-3-oxoisindolin-4-il) ciclopropanocarboxamida

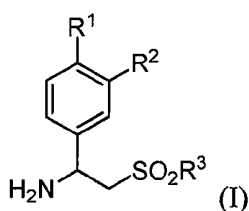
4.2.1 Hidrogenación asimétrica de un sustrato de enamina

En una realización, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan una hidrogenación asimétrica de un sustrato de enamina, como se ilustra en el Esquema 2 siguiente.



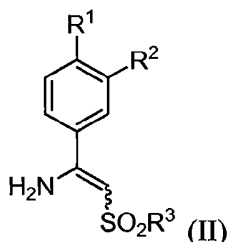
Esquema 2

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):



o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotopólogo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotopólogo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotopólogo del mismo;

que comprende la etapa de reducir una enamina de Fórmula (II):



o una sal o isotopólogo de la misma, por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un

ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando.

En una realización, la hidrogenación se lleva a cabo con gas hidrógeno.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 es OMe, o un isotópologo del mismo; R^2 es OEt, o un isotópologo del mismo; y R^3 es Me, o un isotópologo del mismo.

En una realización, la hidrogenación se da en una enamina de Fórmula (II) en forma de base libre. En otra realización, la hidrogenación se da en una enamina de Fórmula (II) en forma de sal. En una realización, la hidrogenación se da en una enamina de Fórmula (II) en forma de sal de hidrocloreuro.

El catalizador metálico puede ser cualquier catalizador metálico que sea capaz de favorecer la hidrogenación. En una realización, el catalizador metálico contiene un metal tal como, pero sin limitación, cobre, níquel, paladio, platino, rodio, iridio, y rutenio. En una realización, el catalizador metálico contiene rodio. En otra realización, el catalizador metálico contiene rutenio. En otra realización, el catalizador metálico contiene iridio. En una realización, el catalizador metálico es $Rh(cod)_2OTf$. En otra realización, el catalizador metálico es $Rh(cod)_2BF_4$. En otra realización, el catalizador metálico es $[Ir(cod)Cl]_2$.

El ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando puede ser cualquier ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando que sea capaz de favorecer la hidrogenación asimétrica. En una realización, el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando es, pero sin limitación, (S, R)-t-Bu Josiphos, Josiphos SL-J011-2, (S,S)-Me-Duphos, (S,S)-Chiraphos, (R)-Phanephos, (R)-Ru(OAc) $_2$ (DM-segphos) [segphos es una marca comercial registrada], [(R,R)-Me-BPE]Rh(cod)BF $_4$, (R)-C $_3$ -TunePhos, (R)-[Rh(cod)TCFP]BF $_4$, o un estereoisómero de los mismos. En una realización, el ligando quiral es (S, R)-t-Bu Josiphos o Josiphos SL-J011-2. En una realización, el ligando quiral es (S, R)-t-Bu Josiphos. En otra realización, el ligando quiral es Josiphos SL-J011-2. En otra realización, el ligando quiral es (R, S)-t-Bu Josiphos.

La hidrogenación se puede dar con una carga de catalizador como mínimo de alrededor del 0,025 %mol. En general, cuanto mayor es la carga de catalizador, mayor es la conversión y más corto es el tiempo de reacción. Sin embargo, cuando la carga de catalizador es lo suficientemente elevada, el rendimiento del producto deseado puede disminuir debido a reacciones secundarias competitivas. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 20 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 10 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 5 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 2,5 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 1 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 0,25 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de alrededor del 5 %mol. En otra realización, la carga de catalizador es de alrededor del 1 %mol. En otra realización, la carga de catalizador es de alrededor del 0,25 %mol.

La proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico puede ser cualquier proporción que sea capaz de favorecer la hidrogenación. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:1. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 2:1. En otra realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 1:1.

La hidrogenación se puede dar bajo una presión de hidrógeno de entre 6,89 kPa y 3,79 MPa (1 psia y 550 psia). En general, cuanto mayor es la presión de hidrógeno, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, la presión de hidrógeno es de entre 103,42 kPa manométricos y 1,72 MPa manométricos (15 psig y 250 psig). En una realización, la presión de hidrógeno es de entre 103,42 kPa manométricos y 620 kPa manométricos (15 psig y 90 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de entre 620,53 kPa manométricos y 1,72 MPa manométricos (90 psig y 250 psig). En una realización, la presión de hidrógeno es de 103,52 kPa manométricos (15 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de 620,53 kPa manométricos (90 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de alrededor de 1,72 MPa manométricos (250 psig).

La hidrogenación se puede dar en un disolvente tal como, pero sin limitación, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, N,N-dimetil-formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es etanol. En otra realización, el disolvente es 2,2,2-trifluoroetanol.

La temperatura de reacción puede ser de entre alrededor de 10 °C y alrededor de 90 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 60 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C.

El tiempo de reacción puede variar de alrededor de 1 a alrededor de 72 horas, dependiendo de la temperatura de reacción y de la presión de hidrógeno. En general, cuanto mayor es la temperatura de reacción y mayor es la presión de hidrógeno, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, el tiempo de reacción es de alrededor de 18 horas cuando la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C. En una realización, el tiempo de reacción es de alrededor de una a alrededor de dos horas cuando la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C y la presión de hidrógeno es de alrededor de 620,53 kPa manométricos (alrededor de 90 psig).

En otra realización, el tiempo de reacción es de alrededor de siete horas cuando la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C y la presión de hidrógeno es de alrededor de 206,84 kPa manométricos (alrededor de 30 psig).

En una realización, la hidrogenación asimétrica de una enamina de Fórmula (II), o una sal de la misma, en la que R¹ es OMe, R² es OEt, y R³ es Me, se da en 2,2,2-trifluoroetanol, en presencia de alrededor de 1 %mol de Rh(cod)₂OTf y alrededor de 1 %mol de (R, S)-*t*-Bu Josiphos, bajo una presión de hidrógeno de alrededor de 620,53 kPa manométricos (alrededor de 90 psig), a alrededor de 50 °C.

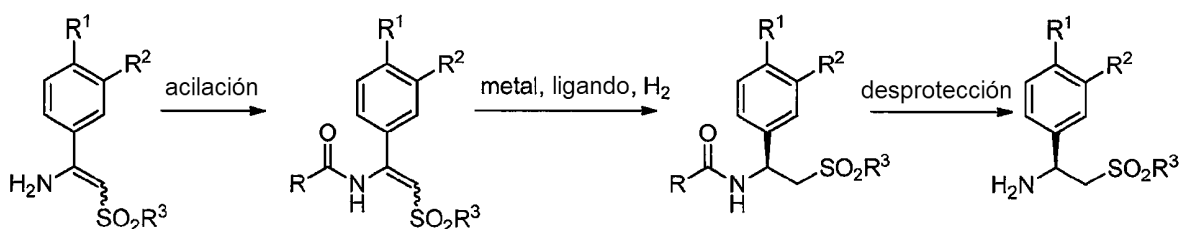
En una realización, la hidrogenación asimétrica de una enamina de Fórmula (II), o una sal de la misma, en la que R¹ es OMe, R² es OEt, y R³ es Me, se da en 2,2,2-trifluoroetanol, en presencia de alrededor de 0,5 %mol de Rh(cod)₂OTf y alrededor de 0,5 %mol de (S, R)-*t*-Bu Josiphos, bajo una presión de hidrógeno de alrededor de 920,53 kPa manométricos (alrededor de 90 psig), a alrededor de 50 °C.

En otra realización, la hidrogenación asimétrica de una sal de hidrocloreto de una enamina de Fórmula (II), en la que R¹ es OMe, R² es OEt, y R³ es Me, se da en 2,2,2-trifluoroetanol, en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando, bajo una presión de hidrógeno de alrededor de 620,53 kPa manométricos (alrededor de 90 psig), a alrededor de 50 °C.

Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

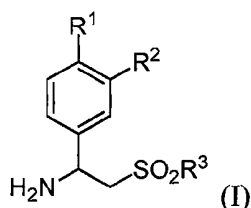
4.2.2 Hidrogenación asimétrica de un sustrato de N-acil enamina

En una realización, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan una hidrogenación asimétrica de un sustrato de N-acil enamina, como se ilustra en el Esquema 3 siguiente.



Esquema 3

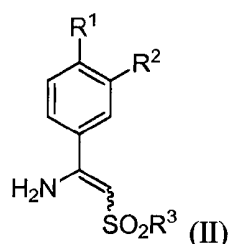
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):



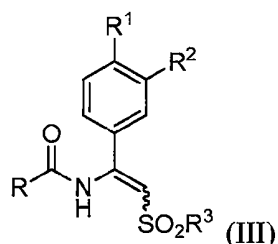
o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

(a) hacer reaccionar una enamina de Fórmula (II):

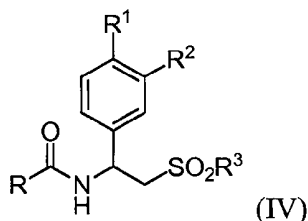


o una sal o isotópologo de la misma, con un reactivo acilante para formar una N-acil enamina de Fórmula (III):



- 5 o un isotópologo de la misma, en la que R es hidrógeno; alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos; o arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, sustituido opcionalmente con uno o más halógenos; o un isotópologo de los mismos;

(b) reducir la N-acil enamina de Fórmula (III), o un isotópologo de la misma, por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar una N-acil aminosulfona de Fórmula (IV):



- 10 o un isotópologo de la misma; y
- (c) convertir la N-acil aminosulfona de Fórmula (IV), o un isotópologo de la misma, en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal o isotópologo de la misma.

En una realización, la hidrogenación se lleva a cabo con gas hidrógeno.

- 15 Las técnicas generales para proteger y desproteger un grupo amino, como las utilizadas en la etapa (a) y (c), se conocen en la técnica. Véase en general, T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis* (tercera ed., Wiley, Nueva York, 1999). Un criterio de selección para R, entre otras cosas, es la facilidad de extracción del grupo acilo en la etapa (c) para conservar la estereoquímica del átomo de carbono al que está unido el átomo de nitrógeno.

- 20 En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ es OMe, o un isotópologo del mismo; R² es OEt, o un isotópologo del mismo; y R³ es Me, o un isotópologo del mismo.

25 En una realización, R es alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, o un isotópologo del mismo. En una realización, R es CF₃, o un isotópologo del mismo.

- 30 En la etapa (a), el reactivo acilante puede ser cualquier reactivo acilante adecuado conocido en la técnica. En una realización, el reactivo acilante es anhídrido trifluoroacético. En otra realización, el reactivo acilante es cloruro de trifluoroacetilo.

En la etapa (a), la acilación de la enamina de Fórmula (II), o una sal de la misma, se puede dar en un disolvente tal como, pero sin limitación, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano,

cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es diclorometano.

5 En la etapa (a), la temperatura de reacción puede ser de entre alrededor de -10 °C y alrededor de 90 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 0 °C.

10 En la etapa (b), el catalizador metálico puede ser cualquier catalizador metálico que sea capaz de favorecer la hidrogenación. En una realización, el catalizador metálico contiene un metal tal como, pero sin limitación, cobre, níquel, paladio, platino, rodio, iridio, y rutenio. En una realización, el catalizador metálico contiene rodio. En otra realización, el catalizador metálico contiene rutenio. En otra realización, el catalizador metálico contiene iridio. En una realización, el catalizador metálico es Rh(cod)₂OTf. En otra realización, el catalizador metálico es Rh(cod)₂BF₄. En otra realización, el catalizador metálico es [Ir(cod)Cl]₂.

15 En la etapa (b), el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando puede ser cualquier ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando que sea capaz de favorecer la hidrogenación asimétrica. En una realización, el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando es, pero sin limitación, (S, R)-*t*-Bu Josiphos, (S,S)-Me-Duphos, (S,S)-Chiraphos, (R)-Phanephos, (S)-(DM-Segphos), [(R,R)-Me-BPE]Rh(cod)BF₄, (R)-C₃-TunePhos, (R)-[Rh(cod)TCFP]BF₄, (S)-*N*-bencil-*N*-metil-MonoPhos, o un estereoisómero de los mismos. En una realización, el ligando quiral es (R,R)-Me-Duphos.

20 En la etapa (b), la hidrogenación se puede dar con una carga de catalizador como mínimo de alrededor del 0,025 %mol. En general, cuanto mayor es la carga de catalizador, mayor es la conversión y más corto es el tiempo de reacción. Sin embargo, cuando la carga de catalizador es lo suficientemente elevada, el rendimiento del producto deseado puede disminuir debido a reacciones secundarias competitivas. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 20 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 10 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 5 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 2,5 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 1 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 0,25 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de alrededor del 5 %mol. En otra realización, la carga de catalizador es de alrededor del 1 %mol. En otra realización, la carga de catalizador es de alrededor del 0,25 %mol.

30 En la etapa (b), la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico puede ser cualquier proporción que sea capaz de favorecer la hidrogenación. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:1. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 2:1. En otra realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 1:1.

35 En la etapa (b), la hidrogenación se puede dar bajo una presión de hidrógeno de entre alrededor de 6,89 kPa y alrededor de 3,79 MPa (1 psia y alrededor de 550 psia). En general, cuanto mayor es la presión de hidrógeno, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, la presión de hidrógeno es de entre alrededor de 103,42 kPa manométricos y alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 15 psig y alrededor de 250 psig). En una realización, la presión de hidrógeno es de entre alrededor de 103,42 kPa manométricos y alrededor de 620,53 kPa manométricos (alrededor de 15 psig y alrededor de 90 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de entre alrededor de 620,53 kPa manométricos y alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 90 psig y alrededor de 250 psig). En una realización, la presión de hidrógeno es de 103,42 kPa manométricos (alrededor de 15 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de alrededor de 620,53 kPa manométricos (alrededor de 90 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 250 psig).

40 En la etapa (b), la hidrogenación se puede dar en un disolvente tal como, pero sin limitación, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es etanol. En otra realización, el disolvente es 2,2,2-trifluoroetanol.

45 En la etapa (b), la temperatura de reacción puede ser de entre alrededor de 10 °C y alrededor de 90 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 60 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C. En otra realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 35 °C.

55 En la etapa (b), el tiempo de reacción puede variar de alrededor de 1 a alrededor de 72 horas, dependiendo de la temperatura de reacción y de la presión de hidrógeno. En general, cuanto mayor es la temperatura de reacción y mayor es la presión de hidrógeno, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, el tiempo de reacción es de alrededor de 18 horas cuando la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C.

En una realización, la hidrogenación asimétrica de una N-acil enamina de Fórmula (III), en la que R¹ es OMe, R² es OEt, R³ es Me, y R es CF₃, se da en 2,2,2-trifluoroetanol, en presencia de alrededor del 2 %mol de Rh(cod)₂OTf y alrededor del 3 %mol de (R,R)-Me-Duphos, bajo una presión de hidrógeno de alrededor de 620,53 kPa manométricos (alrededor de 90 psig), a alrededor de 35 °C.

5 En otra realización, la hidrogenación asimétrica de una N-acil enamina de Fórmula (III), en la que R¹ es OMe, R² es OEt, R³ es Me, y R es CF₃, se da en 2,2,2-trifluoroetanol, en presencia de alrededor del 5 %mol de Rh(cod)₂OTf y alrededor del 10 %mol de (S,S)-Me-Duphos, bajo una presión de hidrógeno de alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 250 psig), a alrededor de 50 °C.

10 En otra realización, la hidrogenación asimétrica de una N-acil enamina de Fórmula (III), en la que R¹ es OMe, R² es OEt, R³ es Me, y R es CF₃, se da en 2,2,2-trifluoroetanol, en presencia de alrededor del 1 %mol de Rh(cod)₂OTf y alrededor del 2 %mol de (R,R)-Me-Duphos, bajo una presión de hidrógeno de entre alrededor de 620,53 kPa manométricos y alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 90 psig y 250 psig), a alrededor de 25 °C.

15 En otra realización, la hidrogenación asimétrica de una N-acil enamina de Fórmula (III), en la que R¹ es OMe, R² es OEt, R³ es Me, y R es CF₃, se da en 2,2,2-trifluoroetanol, en presencia de alrededor del 1 %mol de Rh(cod)₂OTf y alrededor del 2 %mol de (S,S)-Me-Duphos, bajo una presión de hidrógeno de alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 250 psig), a alrededor de 50 °C.

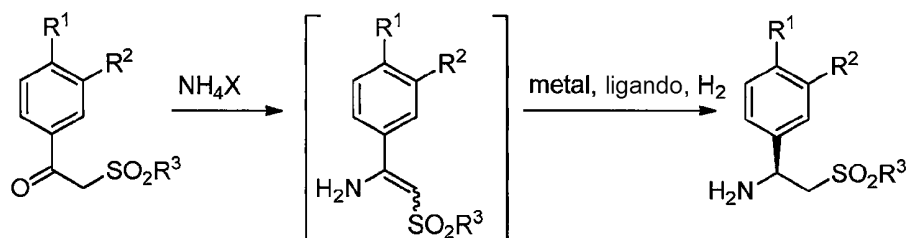
En la etapa (c), la extracción del grupo acilo de la N-acil aminosulfona de Fórmula (IV) se puede dar en presencia de una base. En una realización, la base es K₂CO₃.

20 En la etapa (c), la extracción del grupo acilo de la N-acil aminosulfona de Fórmula (IV) se puede dar en presencia de un ácido. En una realización, el ácido es HCl.

Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

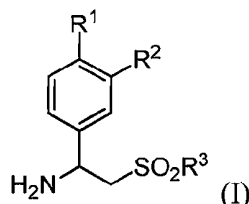
4.2.3 Aminación reductora asimétrica de un sustrato de cetona

En una realización, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan una aminación reductora asimétrica de un sustrato de cetona, como se ilustra en el Esquema 4 siguiente.



Esquema 4

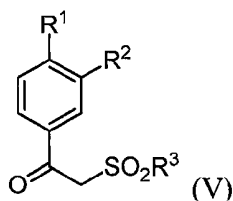
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):



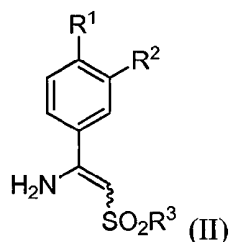
o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

(a) hacer reaccionar una cetona de Fórmula (V):



o un isotópologo de la misma, con amoniaco o una sal de amonio para formar una enamina de Fórmula (II):



o una sal o isotópologo de la misma;

5 (b) opcionalmente aislar la enamina de Fórmula (II), o una sal o isotópologo de la misma; y

(c) reducir la enamina de Fórmula (II), o una sal o isotópologo de la misma, por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando.

En una realización, la hidrogenación se lleva a cabo con gas hidrógeno.

10 En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son alcoxi(C_1 - C_6) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 es OMe, o un isotópologo del mismo; R^2 es OEt, o un isotópologo del mismo; y R^3 es Me, o un isotópologo del mismo.

En una realización, la sal de amonio en la etapa (a) es acetato de amonio.

20 En la etapa (a), la reacción entre la cetona de Fórmula (V) y amoniaco o una sal de amonio se puede dar en un disolvente tal como, pero sin limitación, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es etanol. En otra realización, el disolvente es 2,2,2-trifluoroetanol.

25 En la etapa (c), el catalizador metálico puede ser cualquier catalizador metálico que sea capaz de favorecer la hidrogenación. En una realización, el catalizador metálico contiene un metal tal como, pero sin limitación, cobre, níquel, paladio, platino, rodio, iridio, y rutenio. En una realización, el catalizador metálico contiene rodio. En otra realización, el catalizador metálico contiene rutenio. En otra realización, el catalizador metálico contiene iridio. En una realización, el catalizador metálico es $Rh(cod)_2OTf$. En otra realización, el catalizador metálico es $Rh(cod)_2BF_4$. En otra realización, el catalizador metálico es $[Ir(cod)Cl]_2$.

30 En la etapa (c), el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando puede ser cualquier ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando que sea capaz de favorecer la hidrogenación asimétrica. En una realización, el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando es, pero sin limitación, (S, R)-*t*-Bu Josiphos, Josiphos SL-J011-2, (S,S)-Me-Duphos, (S,S)-Chiraphos, (R)-Phanephos, (R)- $Ru(OAc)_2($ DM-segphos), [(R,R)-Me-BPE] $Rh(cod)BF_4$, (R)- C_3 -TunePhos, (R)- $[Rh(cod)TCFP]BF_4$, o un estereoisómero de los mismos. En una realización, el ligando quiral es (S, R)-*t*-Bu Josiphos o Josiphos SL-J011-2. En una realización, el ligando quiral es (S, R)-*t*-Bu Josiphos. En otra realización, el ligando quiral es Josiphos SL-J011-2.

35 En la etapa (c), la hidrogenación se puede dar con una carga de catalizador como mínimo de alrededor del 0,025 %mol. En general, cuanto mayor es la carga de catalizador, mayor es la conversión y más corto es el tiempo de reacción. Sin embargo, cuando la carga de catalizador es lo suficientemente elevada, el rendimiento del producto deseado puede disminuir debido a reacciones secundarias competitivas. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 20 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 10 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 5 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor

del 0,05 %mol y alrededor del 2,5 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 1 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 0,25 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de alrededor del 5 %mol. En otra realización, la carga de catalizador es de alrededor del 1 %mol. En otra realización, la carga de catalizador es de alrededor del 0,25 %mol.

En la etapa (c), la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico puede ser cualquier proporción que sea capaz de favorecer la hidrogenación. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:1. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 2:1. En otra realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 1:1.

En la etapa (c), la hidrogenación se puede dar bajo una presión de hidrógeno de entre alrededor de 6,89 kPa y alrededor de 3,79 MPa (1 psia y alrededor de 550 psia). En general, cuanto mayor es la presión de hidrógeno, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, la presión de hidrógeno es de entre alrededor de 103,42 kPa manométricos y alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 15 psig y alrededor de 250 psig). En una realización, la presión de hidrógeno es de entre alrededor de 103,42 kPa manométricos y alrededor de 620,53 kPa manométricos (alrededor de 15 psig y alrededor de 90 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de entre alrededor de 620,53 kPa manométricos y alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 90 psig y alrededor de 250 psig). En una realización, la presión de hidrógeno es de 103,42 kPa manométricos (alrededor de 15 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de alrededor de 620,53 kPa manométricos (alrededor de 90 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 250 psig).

En la etapa (c), la hidrogenación se puede dar en un disolvente tal como, pero sin limitación, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es etanol. En otra realización, el disolvente es 2,2,2-trifluoroetanol.

En la etapa (c), la temperatura de reacción puede ser de entre alrededor de 10 °C y alrededor de 90 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 60 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C. En otra realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 35 °C.

En la etapa (c), el tiempo de reacción puede variar de alrededor de 1 a alrededor de 72 horas, dependiendo de la temperatura de reacción y de la presión de hidrógeno. En general, cuanto mayor es la temperatura de reacción y mayor es la presión de hidrógeno, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, el tiempo de reacción es de alrededor de 18 horas cuando la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C.

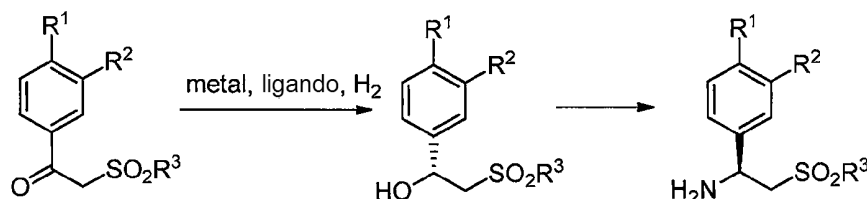
En una realización, la enamina de Fórmula (II) se aísla después de la etapa (a), y la hidrogenación asimétrica de la etapa (c) se da en 2,2,2-trifluoroetanol, en presencia de alrededor del 0,37 %mol de Rh(cod)₂OTf y alrededor del 0,37 %mol de (S, R)-*t*-Bu Josiphos, bajo una presión de hidrógeno de alrededor de 620,53 kPa manométricos (alrededor de 90 psig), a alrededor de 50 °C.

En otra realización, la enamina de Fórmula (II) no se aísla después de la etapa (a), y la hidrogenación asimétrica de la etapa (c) se da en 2,2,2-trifluoroetanol, en presencia de alrededor del 1 %mol de Rh(cod)₂OTf y alrededor del 1 %mol de (S, R)-*t*-Bu Josiphos, bajo una presión de hidrógeno de alrededor de 620,53 kPa manométricos (alrededor de 90 psig), a alrededor de 50 °C.

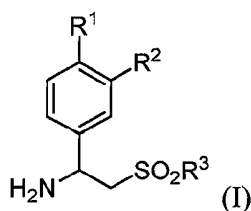
Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

4.2.4 Hidrogenación asimétrica de un sustrato de cetona

En una realización, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan una hidrogenación asimétrica de un sustrato de cetona, como se ilustra en el Esquema 5 siguiente.



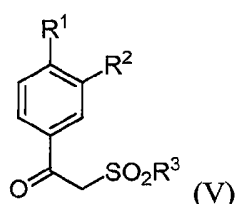
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):



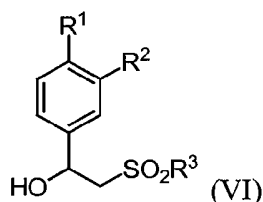
o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

(a) reducir una cetona de Fórmula (V):



o un isotópologo de la misma, por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar una hidroxilsulfona de Fórmula (VI):



o un isotópologo de la misma; y

(b) convertir la hidroxilsulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma, en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal o isotópologo de la misma.

En una realización, la hidrogenación se lleva a cabo con gas hidrógeno.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ es OMe, o un isotópologo del mismo; R² es OEt, o un isotópologo del mismo; y R³ es Me, o un isotópologo del mismo.

En la etapa (a), el catalizador metálico puede ser cualquier catalizador metálico que sea capaz de favorecer la hidrogenación. En una realización, el catalizador metálico contiene un metal tal como, pero sin limitación, cobre, níquel, paladio, platino, rodio, iridio, y rutenio. En una realización, el catalizador metálico contiene rodio. En otra realización, el catalizador metálico contiene rutenio. En otra realización, el catalizador metálico contiene iridio. En una realización, el catalizador metálico es Rh(cod)₂OTf. En otra realización, el catalizador metálico es Rh(cod)₂BF₄. En otra realización, el catalizador metálico es [Ir(cod)Cl]₂. En otra realización, el catalizador metálico es Ru(OAc)₂. En otra realización, el catalizador metálico es RuCl₂. En otra realización, el catalizador metálico es RuCl(benceno). En otra realización, el catalizador metálico es RuCl(*p*-cimenos).

En la etapa (a), el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando puede ser cualquier ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando que sea capaz de favorecer la hidrogenación asimétrica. En una realización, el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando es, pero sin limitación, (*S*, *R*)-*t*-Bu Josiphos, Josiphos SL-J011-2, (*S,S*)-Me-Duphos, (*S,S*)-Chiraphos, (*R*)-Phanephos, (*R*)-Ru(OAc)₂(DM-segphos), [(*R,R*)-Me-BPE]Rh(cod)BF₄, (*R*)-C₃-TunePhos, (*R*)-[Rh(cod)TCFP]BF₄, o un estereoisómero de los mismos. En una realización, el ligando quiral es (*S*, *R*)-*t*-Bu Josiphos o Josiphos SL-J011-2. En una realización, el ligando quiral es

(S, R)-*t*-Bu Josiphos. En otra realización, el ligando quiral es Josiphos SL-J011-2. En una realización, el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando es, pero sin limitación, (S)-Ru(OAc)₂(BINAP), (S)-Ru(OAc)₂(DM-SEPHOS), RuCl(*p*-cimenol)[(S,S)-Ts-DPEN], RuCl₂[(R)-(DM-SEPHOS)][(R,R)-(DPEN)], RuCl₂[(R)-(Phanephos)][(S,S)-(DPEN)], RuCl₂[(R)-(DM-BINAP)][(R,R)-(DPEN)], o un estereoisómero de los mismos. En una

realización, el complejo quiral de catalizador metálico/ligando es RuCl(*p*-cimenol)[(S,S)-Ts-DPEN].

En la etapa (a), la hidrogenación se puede dar con una carga de catalizador como mínimo de alrededor del 0,025 %mol. En general, cuanto mayor es la carga de catalizador, mayor es la conversión y más corto es el tiempo de reacción. Sin embargo, cuando la carga de catalizador es lo suficientemente elevada, el rendimiento del producto deseado puede disminuir debido a reacciones secundarias competitivas. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 20 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 10 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 5 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 2,5 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 1 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 0,25 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de alrededor del 5 %mol. En otra realización, la carga de catalizador es de alrededor del 1 %mol. En otra realización, la carga de catalizador es de alrededor del 0,25 %mol.

En la etapa (a), la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico puede ser cualquier proporción que sea capaz de favorecer la hidrogenación. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:1. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 2:1. En otra realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 1:1.

En la etapa (a), la hidrogenación se puede dar bajo una presión de hidrógeno de entre alrededor de 6,89 kPa y alrededor de 3,79 MPa (1 psia y alrededor de 550 psia). En general, cuanto mayor es la presión de hidrógeno, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, la presión de hidrógeno es de entre alrededor de 103,42 kPa manométricos y alrededor de 3,10 MPa manométricos (alrededor de 15 psig y alrededor de 450 psig). En una realización, la presión de hidrógeno es de entre alrededor de 103,42 kPa manométricos y alrededor de 620,53 kPa manométricos (alrededor de 15 psig y alrededor de 90 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de entre alrededor de 620,53 kPa manométricos y alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 90 psig y alrededor de 250 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de entre alrededor de 1,72 MPa manométricos y alrededor de 3,10 MPa manométricos (alrededor de 250 psig y alrededor de 450 psig). En una realización, la presión de hidrógeno es de 103,42 kPa manométricos (alrededor de 15 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de alrededor de 620,53 kPa manométricos (alrededor de 90 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 250 psig). En otra realización, la presión de hidrógeno es de alrededor de 3,10 MPa manométricos (alrededor de 450 psig).

En la etapa (a), la hidrogenación se puede dar en un disolvente tal como, pero sin limitación, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es etanol. En otra realización, el disolvente es 2,2,2-trifluoroetanol. En otra realización, el disolvente es isopropanol.

En la etapa (a), la temperatura de reacción puede ser de entre alrededor de 10 °C y alrededor de 90 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de entre alrededor de 40 °C y alrededor de 60 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C. En otra realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 35 °C.

En la etapa (a), el tiempo de reacción puede variar de alrededor de 1 a alrededor de 72 horas, dependiendo de la temperatura de reacción y de la presión de hidrógeno. En general, cuanto mayor es la temperatura de reacción y mayor es la presión de hidrógeno, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, el tiempo de reacción es de alrededor de 18 horas cuando la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C. En otra realización, el tiempo de reacción es de alrededor de 16 horas cuando la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C.

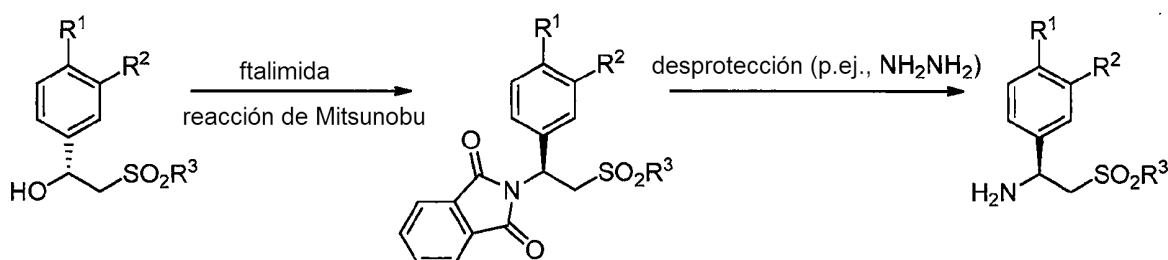
En una realización, la etapa (a) se da en presencia de un aditivo. En una realización, el aditivo es una amina, piridina, N-óxido de piridina, imidazol, alcóxido, haluro, o una combinación de los mismos. En una realización, la amina es trietilamina, diisopropilamina, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). En una realización, el alcóxido es alcóxido C₁₋₆. En una realización, el alcóxido es NaOMe, NaOEt, *t*-BuONa, KOMe, KOEt, *t*-BuOK. En una realización, el alcóxido es *t*-BuOK.

En una realización, la hidrogenación asimétrica de una cetona de Fórmula (V) se da en 2,2,2-trifluoroetanol, en presencia de alrededor del 5 %mol de Rh(cod)₂OTf y alrededor del 10 %mol de (S, R)-*t*-Bu Josiphos, bajo una presión de hidrógeno de entre alrededor de 620,53 kPa manométricos y alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 90 psig y alrededor de 250 psig), a alrededor de 50 °C.

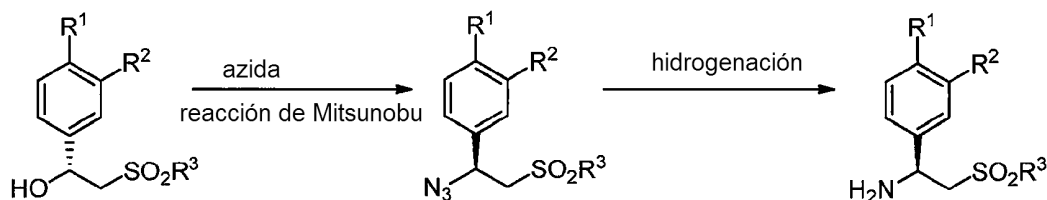
En otra realización, la hidrogenación asimétrica de una cetona de Fórmula (V) se da en 2,2,2-trifluoroetanol, en presencia de alrededor del 0,5 %mol de Rh(cod)₂OTf y alrededor del 1 %mol de (S, R)-*t*-Bu Josiphos, bajo una presión de hidrógeno de entre alrededor de 620,53 kPa manométricos y alrededor de 1,72 MPa manométricos (alrededor de 90 psig y alrededor de 250 psig), a alrededor de 50 °C.

- 5 En otra realización, la hidrogenación asimétrica de una cetona de Fórmula (V) se da en isopropanol, en presencia de alrededor del 5 %mol de *t*-BuOK y alrededor del 1 %mol de RuCl(*p*-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN], bajo una presión de hidrógeno de 3,10 MPa manométricos (alrededor de 450 psig), a alrededor de 50 °C.

En una realización, en la etapa (b), el grupo hidroxilo de la hidroxisulfona de Fórmula (VI) se sustituye mediante un nucleófilo basado en nitrógeno, y el producto resultante se convierte posteriormente en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal de la misma. En una realización, el nucleófilo basado en nitrógeno es ftalimida, y la etapa (b) se ilustra como sigue.



En otra realización, el nucleófilo basado en nitrógeno es una azida, y la etapa (b) se ilustra como sigue.



- 15 En una realización, la azida es azida de hidrógeno (es decir, ácido hidrazoico), azida sódica, o azida potásica.

La reacción de Mitsunobu se puede dar en las condiciones conocidas en la técnica que sean adecuadas para la reacción de Mitsunobu. En una realización, la reacción de Mitsunobu se da en presencia de PBu₃ y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD).

- 20 La reacción de Mitsunobu se puede dar en cualquier disolvente conocido en la técnica que sea adecuado para la reacción de Mitsunobu. En una realización, la reacción de Mitsunobu se da en un disolvente tal como, pero sin limitación, tolueno, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es tolueno.

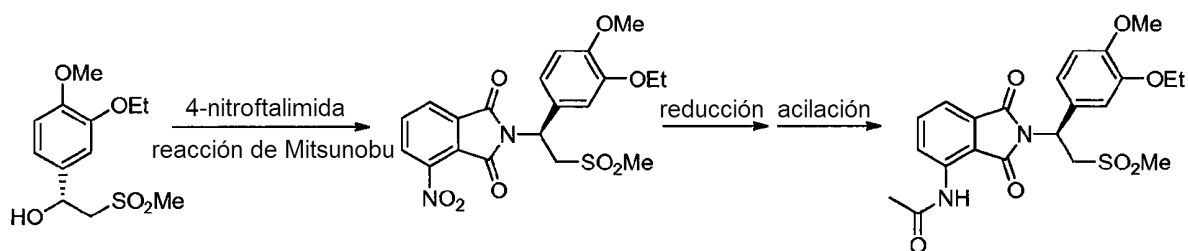
- 25 La temperatura de reacción de la reacción de Mitsunobu puede ser de entre alrededor de -100 °C y alrededor de 100 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de entre alrededor de -60 °C y alrededor de -2 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de alrededor de -60 °C.

- 30 El tiempo de reacción de la reacción de Mitsunobu puede variar de alrededor de 1 a alrededor de 72 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto mayor es la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, el tiempo de reacción es de entre alrededor de 16 horas a alrededor de 20 horas cuando la temperatura de reacción es de entre alrededor de -60 °C y alrededor de -2 °C.

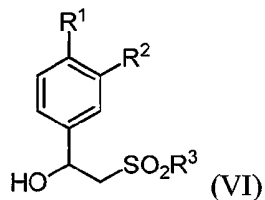
La hidrogenación de una azida se puede dar en las condiciones conocidas en la técnica que sean adecuadas para la hidrogenación de una azida. En una realización, la hidrogenación se da en presencia de Pd/C. En una realización, la hidrogenación se da en un disolvente de alcohol. En una realización, el disolvente es 2,2,2-trifluoroetanol.

- 35 En una realización, el grupo hidroxilo de la hidroxisulfona de Fórmula (VI) se convierte en una forma activada tal como, pero sin limitación, OMs y OTs; seguido de la sustitución mediante un nucleófilo basado en nitrógeno; y el producto resultante se convierte posteriormente en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal de la misma.

- 40 La hidroxisulfona de Fórmula (VI) se puede utilizar también directamente en la preparación de compuestos que contienen grupos sulfona sin convertirla en la aminosulfona de Fórmula (I). En una realización, en la presente memoria se proporcionan procesos para preparar (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-1,3-dioxoisindolin-4-il)acetamida como se representa a continuación.



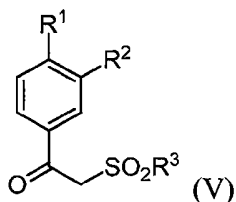
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de hidroxisulfona de Fórmula (VI):



- 5 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C_3-C_{18}), cicloalcoxi(C_3-C_6), ciano, $-CF_3$, o cicloalquil(C_3-C_{18})-alcoxi(C_1-C_6), o un isotópologo de los mismos; y R^3 es alquilo(C_1-C_6), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

- (a) reducir una cetona de Fórmula (V):



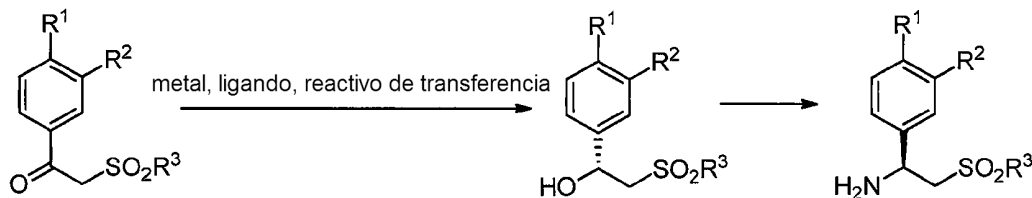
o un isotópologo de la misma, por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar una hidroxisulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma.

La Etapa (a) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

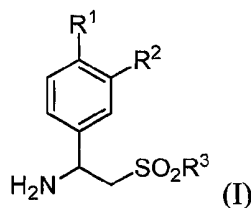
- 15 Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

4.2.5 Hidrogenación de transferencia asimétrica de un sustrato de cetona

En una realización, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan una hidrogenación de transferencia asimétrica de un sustrato de cetona, como se ilustra en el Esquema 6 siguiente.



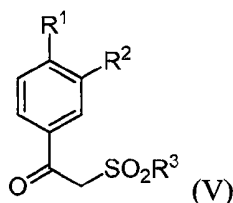
- 20 En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):



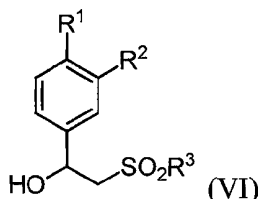
o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

(a) reducir una cetona de Fórmula (V):



o un isotópologo de la misma, por medio de hidrogenación de transferencia en presencia de un reactivo de transferencia y (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar una hidroxilsulfona de Fórmula (VI):



o un isotópologo de la misma; y

(b) convertir la hidroxilsulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma, en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal o isotópologo de la misma.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ es OMe, o un isotópologo del mismo; R² es OEt, o un isotópologo del mismo; y R³ es Me, o un isotópologo del mismo.

En la etapa (a), el reactivo de transferencia puede ser cualquier reactivo de transferencia que sea capaz de favorecer la hidrogenación de transferencia. En una realización, el reactivo de transferencia es una sal de formiato.

En una realización, el reactivo de transferencia es el complejo ácido fórmico-trietilamina. En una realización, el reactivo de transferencia es ácido fórmico o una sal del mismo (que incluye, pero sin limitación, sal sódica, potásica, y de amonio), ciclohexeno, ciclohexadieno (que incluye los isómeros que tienen sustituyentes adicionales), diimida, hidrazinas, o ésteres de Hantzsch. En una realización, el reactivo de transferencia es el complejo ácido fórmico-trietilamina 5:2. En otra realización, el reactivo de transferencia es isopropanol.

En la etapa (a), el catalizador metálico puede ser cualquier catalizador metálico que sea capaz de favorecer la hidrogenación de transferencia. En una realización, el catalizador metálico contiene un metal tal como, pero sin limitación, cobre, níquel, paladio, platino, rodio, iridio, y rutenio. En una realización, el catalizador metálico contiene rodio. En otra realización, el catalizador metálico contiene rutenio. En otra realización, el catalizador metálico contiene iridio. En una realización, el catalizador metálico es Rh(cod)₂OTf. En otra realización, el catalizador metálico es Rh(cod)₂BF₄. En otra realización, el catalizador metálico es [Ir(cod)Cl]₂. En otra realización, el catalizador metálico es Ru(OAc)₂. En otra realización, el catalizador metálico es RuCl₂. En otra realización, el catalizador metálico es RuCl(benceno). En otra realización, el catalizador metálico es RuCl(*p*-cimeno).

En la etapa (a), el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando puede ser cualquier ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando que sea capaz de favorecer la hidrogenación de transferencia asimétrica. En una realización, el complejo quiral de catalizador metálico/ligando es $\text{RuCl}(p\text{-cimen})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$, o un estereoisómero del mismo.

- 5 En la etapa (a), la hidrogenación de transferencia se puede dar con una carga de catalizador como mínimo de alrededor del 0,025 %mol. En general, cuanto mayor es la carga de catalizador, mayor es la conversión y más corto es el tiempo de reacción. Sin embargo, cuando la carga de catalizador es lo suficientemente elevada, el rendimiento del producto deseado puede disminuir debido a reacciones secundarias competitivas. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 20 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 10 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 5 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 2,5 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 1 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 0,25 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de alrededor del 5 %mol. En otra realización, la carga de catalizador es de alrededor del 1 %mol. En otra realización, la carga de catalizador es de alrededor del 0,25 %mol.

- 20 En la etapa (a), la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico puede ser cualquier proporción que sea capaz de favorecer la hidrogenación de transferencia. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:1. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 2:1. En otra realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 1:1.

- 25 En la etapa (a), la hidrogenación de transferencia se puede dar en un disolvente tal como, pero sin limitación, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es etanol. En otra realización, el disolvente es 2,2,2-trifluoroetanol. En otra realización, el disolvente es acetonitrilo.

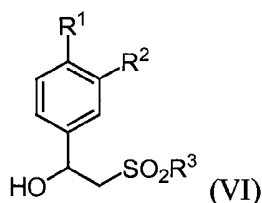
- 30 En la etapa (a), la temperatura de reacción puede ser de entre alrededor de 10 °C y alrededor de 90 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 60 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C. En otra realización, la temperatura de reacción es de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 25 °C.

- 35 En la etapa (a), el tiempo de reacción puede variar de alrededor de 1 a alrededor de 72 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto mayor es la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, el tiempo de reacción es de alrededor de 40 horas cuando la temperatura de reacción es de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 25 °C.

En una realización, el reactivo de transferencia es el complejo ácido fórmico-trietilamina 5:2, y la hidrogenación de transferencia asimétrica de una cetona de Fórmula (V) se da en acetonitrilo, en presencia de alrededor del 1 %mol de $\text{RuCl}(p\text{-cimen})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$, a alrededor de 20-25 °C.

La Etapa (b) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

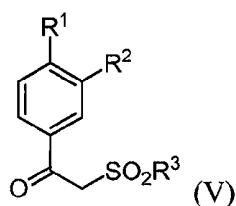
- 40 En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de hidroxisulfona de Fórmula (VI):



- 45 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C_3-C_{18}), cicloalcoxi(C_3-C_6), ciano, $-\text{CF}_3$, o cicloalquil(C_3-C_{18})-alcoxi(C_1-C_6), o un isotópologo de los mismos; y R^3 es alquilo(C_1-C_6), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

- (a) reducir una cetona de Fórmula (V):



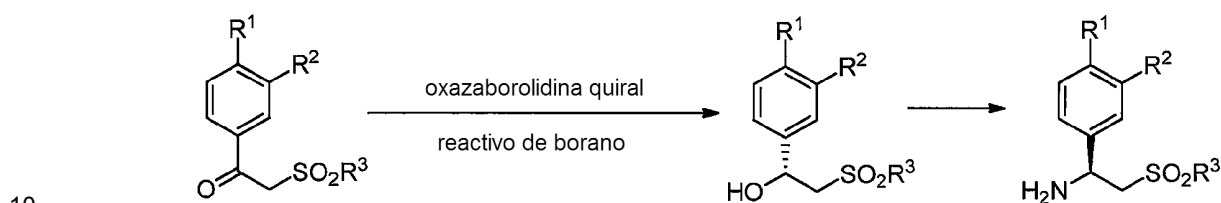
o un isotópologo de la misma, por medio de hidrogenación de transferencia en presencia de un reactivo de transferencia y (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar una hidroxilsulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma.

5 La Etapa (a) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

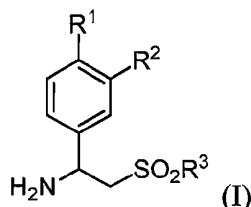
Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

4.2.6 Reducción asimétrica con borano de un sustrato de cetona

En una realización, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan una reducción asimétrica con borano de un sustrato de cetona, como se ilustra en el Esquema 7 siguiente.



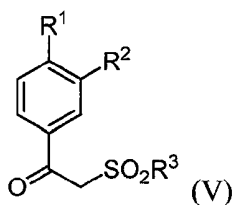
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):



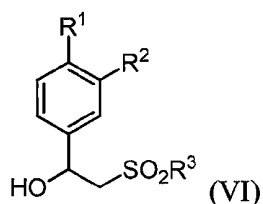
15 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

(a) reducir una cetona de Fórmula (V):



20 o un isotópologo de la misma, por medio de reducción con borano en presencia de un reactivo de borano y una oxazaborolidina quiral para formar una hidroxilsulfona de Fórmula (VI):



o un isotópologo de la misma; y

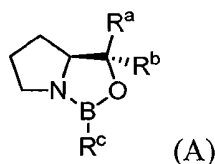
(b) convertir la hidroxisulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma, en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal o isotópologo de la misma.

- 5 En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 es OMe, o un isotópologo del mismo; R^2 es OEt, o un isotópologo del mismo; y R^3 es Me, o un isotópologo del mismo.

En la etapa (a), el reactivo de borano puede ser cualquier agente de borano que sea capaz de favorecer la reducción con borano. En una realización, el reactivo de borano es borano-tetrahidrofurano (THF), borano-sulfuro de dimetilo, borano-*N,N*-dietilanilina, diborano, o complejo *N,N*-diisopropiletilamina- o *N*-etil-*N*-isopropilanilina-borano. En una realización, el reactivo de borano es el complejo *N*-etil-*N*-isopropilanilina-borano.

La Etapa (a) se puede dar en cualquier proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo de borano. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 5:1 a alrededor de 1:5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 1,5:1 a alrededor de 1:1,5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:1,5. En otra realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 1:1. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:10. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:5.

En la etapa (a), la oxazaborolidina quiral puede ser cualquier oxazaborolidina quiral que sea capaz de favorecer la reducción asimétrica con borano. En una realización, la oxazaborolidina quiral es CBS-oxazaborolidina. En una realización, la oxazaborolidina quiral es un compuesto de Fórmula (A):



en la que R^a y R^b son arilo(C_6-C_{14}) sustituido independientemente o sin sustituir y R^c es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, o arilo(C_6-C_{14}) sustituido o sin sustituir. En una realización, R^a y R^b son independientemente fenilo o β -naftilo. En una realización, R^c es hidrógeno, metilo, *n*-butilo, u orto-tolilo. En una realización, R^a y R^b son ambos fenilo, y R^c es metilo.

En la etapa (a), la reducción asimétrica con borano se puede dar con una carga de oxazaborolidina quiral como mínimo de alrededor del 0,025 %mol. En general, cuanto mayor es la carga de oxazaborolidina quiral, mayor es la conversión y más corto es el tiempo de reacción. En una realización, la carga de oxazaborolidina quiral es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 20 %mol. En una realización, la carga de oxazaborolidina quiral es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 10 %mol. En una realización, la carga de oxazaborolidina quiral es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 5 %mol. En una realización, la carga de oxazaborolidina quiral es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 2,5 %mol. En una realización, la carga de oxazaborolidina quiral es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 1 %mol. En una realización, la carga de oxazaborolidina quiral es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 0,25 %mol. En una realización, la carga de oxazaborolidina quiral es de alrededor del 10 %mol. En otra realización, la carga de oxazaborolidina quiral es de alrededor del 5 %mol.

En la etapa (a), la reducción asimétrica con borano se puede dar en un disolvente tal como, pero sin limitación,

acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es tetrahidrofurano.

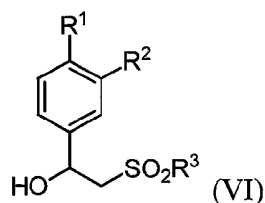
En la etapa (a), la temperatura de reacción puede ser de entre alrededor de 10 °C y alrededor de 90 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 60 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C. En otra realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 25 °C.

En la etapa (a), el tiempo de reacción puede variar de alrededor de 1 a alrededor de 72 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto mayor es la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, el tiempo de reacción es de alrededor de 24 horas cuando la temperatura de reacción es de alrededor de 25 °C.

En una realización, el reactivo de borano es el complejo *N*-etil-*N*-isopropilanilina-borano, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 1:1, y la reducción asimétrica con borano de un compuesto de Fórmula (V) se da en tetrahidrofurano, en presencia de alrededor del 10 %mol de CBS-oxazaborolidina, a alrededor de 25 °C.

La Etapa (b) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

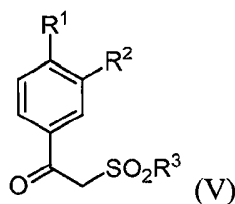
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de hidroxisulfona de Fórmula (VI):



o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

(a) reducir una cetona de Fórmula (V):



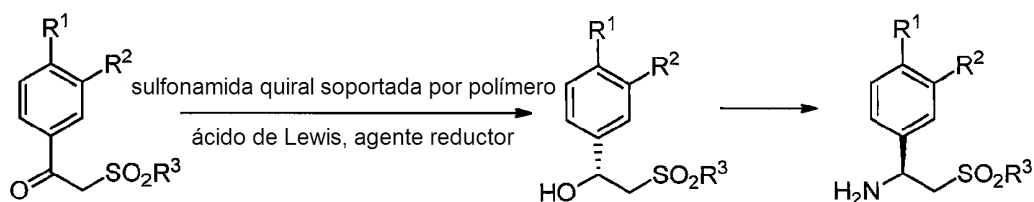
o un isotópologo de la misma, por medio de reducción con borano en presencia de un reactivo de borano y una oxazaborolidina quiral para formar una hidroxilsulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma.

La Etapa (a) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

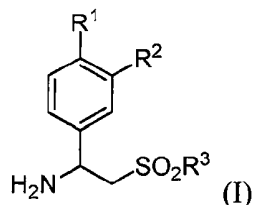
4.2.7 Reducción asimétrica soportada por polímero de un sustrato de cetona

En una realización, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan una reducción asimétrica soportada por polímero de un sustrato de cetona, como se ilustra en el Esquema 8 siguiente.



Esquema 8

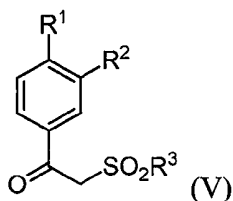
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):



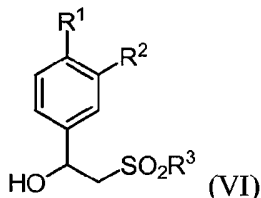
- 5 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

- (a) reducir una cetona de Fórmula (V):



o un isotópologo de la misma, en presencia de un reactivo reductor, un ácido de Lewis, y una sulfonamida quiral soportada por polímero para formar una hidroxilsulfona de Fórmula (VI):



o un isotópologo de la misma; y

- 15 (b) convertir la hidroxilsulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma, en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal o isotópologo de la misma.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ es OMe, o un isotópologo del mismo; R² es OEt, o un isotópologo del mismo; y R³ es Me, o un isotópologo del mismo.

En la etapa (a), el reactivo reductor puede ser cualquier reactivo reductor que sea capaz de favorecer la reducción. En una realización, el reactivo reductor es NaBH₄, o borano-sulfuro de dimetilo. En una realización, el reactivo reductor es NaBH₄.

La Etapa (a) se puede dar en cualquier proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo reductor. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo reductor es de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo reductor es de alrededor de 5:1 a alrededor de 1:5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo reductor es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo reductor es de alrededor de 1,5:1 a alrededor de 1:1,5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo reductor es de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:1,5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo reductor es de alrededor de 1:1,2. En otra realización, la proporción molar del

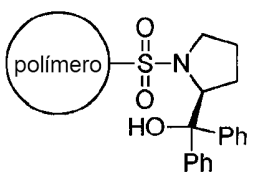
compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo reductor es de alrededor de 1:1.

En la etapa (a), el ácido de Lewis puede ser cualquier ácido de Lewis que sea capaz de favorecer la reducción. En una realización, el ácido de Lewis es Me_3SiCl , o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. En una realización, el ácido de Lewis es Me_3SiCl .

La Etapa (a) se puede dar en cualquier proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del ácido de Lewis.

- 5 En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del ácido de Lewis es de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del ácido de Lewis es de alrededor de 5:1 a alrededor de 1:5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del ácido de Lewis es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del ácido de Lewis es de alrededor de 1,5:1 a alrededor de 1:1,5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del ácido de Lewis es de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:1,5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del ácido de Lewis es de alrededor de 1:1,2. En otra realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del ácido de Lewis es de alrededor de 1:1.

- 15 En la etapa (a), la sulfonamida quiral soportada por polímero puede ser cualquier sulfonamida quiral soportada por polímero que sea capaz de favorecer la reducción asimétrica. En una realización, la sulfonamida quiral soportada por polímero es un compuesto de la fórmula siguiente:



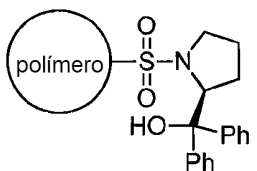
- 20 En la etapa (a), la reducción asimétrica se puede dar con una carga de sulfonamida quiral soportada por polímero como mínimo de alrededor del 0,025 %mol. En general, cuanto mayor es la carga de sulfonamida quiral soportada por polímero, mayor es la conversión y más corto es el tiempo de reacción. En una realización, la carga de sulfonamida quiral soportada por polímero es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 100 %mol. En una realización, la carga de sulfonamida quiral soportada por polímero es de entre alrededor del 0,25 %mol y alrededor del 75 %mol. En una realización, la carga de sulfonamida quiral soportada por polímero es de entre alrededor del 1 %mol y alrededor del 50 %mol. En una realización, la carga de sulfonamida quiral soportada por polímero es de entre alrededor del 5 %mol y alrededor del 40 %mol. En una realización, la carga de sulfonamida quiral soportada por polímero es de entre alrededor del 10 %mol y alrededor del 30 %mol. En una realización, la carga de sulfonamida quiral soportada por polímero es de entre alrededor del 15 %mol y alrededor del 25 %mol. En una realización, la carga de sulfonamida quiral soportada por polímero es de alrededor del 25 %mol. En otra realización, la carga de sulfonamida quiral soportada por polímero es de alrededor del 10 %mol.

- 30 En la etapa (a), la reducción asimétrica se puede dar en un disolvente tal como, pero sin limitación, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es tetrahidrofurano.

- 35 En la etapa (a), la temperatura de reacción puede ser de entre alrededor de 10 °C y alrededor de 90 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de entre alrededor de 20 °C y alrededor de 60 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 50 °C. En otra realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 25 °C. En otra realización, la temperatura de reacción es de alrededor de 70 °C. En otra realización, la temperatura de reacción es de alrededor de la temperatura de reflujo de tetrahidrofurano.

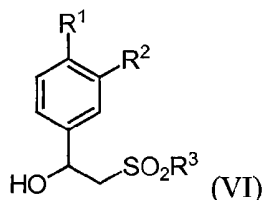
- 40 En la etapa (a), el tiempo de reacción puede variar de alrededor de 1 a alrededor de 72 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto mayor es la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, el tiempo de reacción es de alrededor de 24 horas cuando la temperatura de reacción es de alrededor de 25 °C. En una realización, el tiempo de reacción es de alrededor de 3 horas.

- 45 En una realización, el reactivo reductor es NaBH_4 , el ácido de Lewis es Me_3SiCl , y la reducción asimétrica de un compuesto de Fórmula (V) se da en presencia de alrededor del 25 %mol de una sulfonamida quiral soportada por polímero de la Fórmula siguiente:



La Etapa (b) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

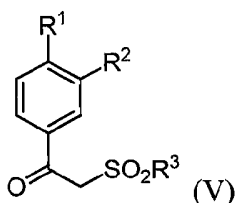
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de hidroxisulfona de Fórmula (VI):



- 5 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C_3-C_{18}), cicloalcoxi(C_3-C_6), ciano, $-CF_3$, o cicloalquil(C_3-C_{18})-alcoxi(C_1-C_6), o un isotópologo de los mismos; y R^3 es alquilo(C_1-C_6), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

- (a) reducir una cetona de Fórmula (V):



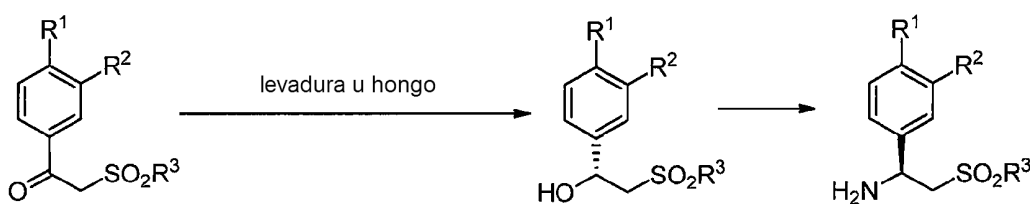
- 10 o un isotópologo de la misma, en presencia de un reactivo reductor y una sulfonamida quiral soportada por polímero para formar una hidroxilsulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma.

La Etapa (a) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

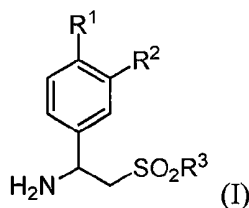
- 15 4.2.8 Reducción asimétrica mediada por levadura u hongo de un sustrato de cetona

En una realización, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan la reducción asimétrica mediada por levadura u hongo de un sustrato de cetona, como se ilustra en el Esquema 9 siguiente.



Esquema 9

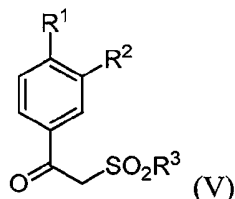
- 20 En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):



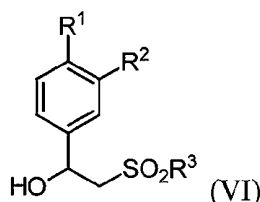
- 25 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C_3-C_{18}), cicloalcoxi(C_3-C_6), ciano, $-CF_3$, o cicloalquil(C_3-C_{18})-alcoxi(C_1-C_6), o un isotópologo de los mismos; y R^3 es alquilo(C_1-C_6), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

(a) reducir una cetona de Fórmula (V):



5 o un isotópologo de la misma, por medio de una reducción asimétrica mediada por levadura u hongo en presencia de una levadura u hongo para formar una hidroxilsulfona de Fórmula (VI):



o un isotópologo de la misma; y

(b) convertir la hidroxilsulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma, en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal o isotópologo de la misma.

10 En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que

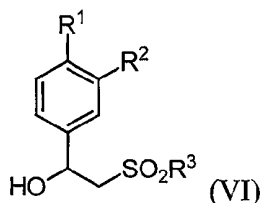
15 R¹ es OMe, o un isotópologo del mismo; R² es OEt, o un isotópologo del mismo; y R³ es Me, o un isotópologo del mismo.

En la etapa (a), la levadura u hongo puede ser cualquier levadura u hongo que sea capaz de favorecer la reducción asimétrica mediada por levadura u hongo. En una realización, la etapa (a) se da en presencia de una levadura. En una realización, la levadura es la levadura de panadería. En una realización, la etapa (a) se da en presencia de un

20 hongo. En una realización, el hongo es *Pichia farinose* IAM 4682, *Rhodococcus rhodochrous*, o *Curvularia lunata*. En una realización, el hongo es *Curvularia lunata*.

La Etapa (b) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

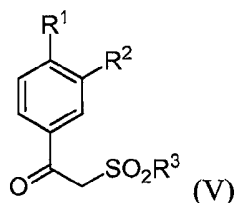
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de hidroxilsulfona de Fórmula (VI):



25 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

30 (a) reducir una cetona de Fórmula (V):



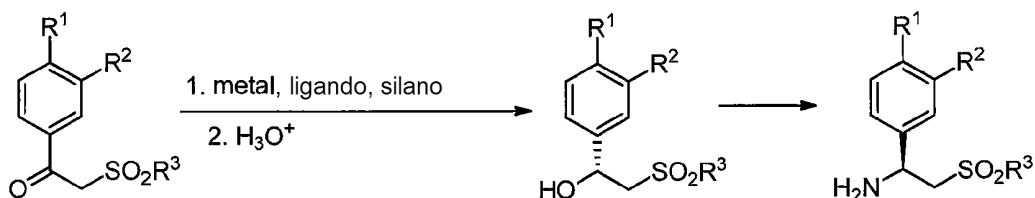
o un isotópologo de la misma, por medio de reducción asimétrica mediada por levadura u hongo en presencia de una levadura u hongo para formar una hidroxilsulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma.

La Etapa (a) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

5 Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

4.2.9 Hidrosililación asimétrica de un sustrato de cetona

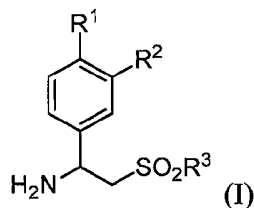
En una realización, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan una hidrosililación asimétrica de un sustrato de cetona, como se ilustra en el Esquema 10 siguiente.



10

Esquema 10

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):

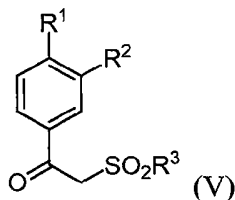


15

o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

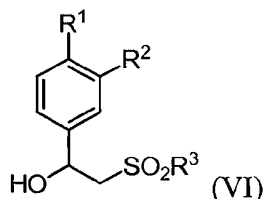
que comprende las etapas de

(a) reducir una cetona de Fórmula (V):



20

o un isotópologo de la misma, por medio de hidrosililación en presencia de un silano y (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar una hidroxilsulfona de Fórmula (VI):



o un isotópologo de la misma; y

(b) convertir la hidroxisulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma, en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal o isotópologo de la misma.

- 5 En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son alcoxi(C_1 - C_6) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 es OMe, o un isotópologo del mismo; R^2 es OEt, o un isotópologo del mismo; y R^3 es Me, o un isotópologo del mismo.
- 10

En la etapa (a), el silano puede ser cualquier silano que sea capaz de favorecer la hidrosililación. En una realización, el silano es polimetilhidrosilano, o difenilsilano.

- 15 La Etapa (a) se puede dar en cualquier proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del silano. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del silano es de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del silano es de alrededor de 5:1 a alrededor de 1:5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del silano es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del silano es de alrededor de 1,5:1 a alrededor de 1:1,5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del silano es de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:1,5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del silano es de alrededor de 1:1,1. En otra realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del silano es de alrededor de 1:1.
- 20

- 25 En la etapa (a), el catalizador metálico puede ser cualquier catalizador metálico que sea capaz de favorecer la hidrosililación. En una realización, el catalizador metálico contiene un metal tal como, pero sin limitación, zinc, cobre, níquel, paladio, platino, rodio, iridio, y rutenio. En una realización, el catalizador metálico contiene rodio. En otra realización, el catalizador metálico contiene zinc. En otra realización, el catalizador metálico contiene cobre. En una realización, el catalizador metálico es $CuCl$, $Cu(OAc)_2$, o $[Rh(cod)Cl]_2$.

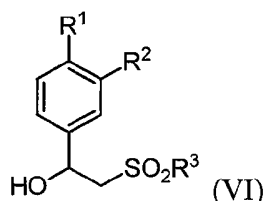
- 30 En la etapa (a), el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando puede ser cualquier ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando que sea capaz de favorecer la hidrosililación asimétrica. En una realización, el ligando quiral es DTBM-Segphos, Xyl-Meo-Biphep, o 2-(2-oxazolin-2-ilmetil)piridina.

- 35 En la etapa (a), la hidrosililación se puede dar con una carga de catalizador como mínimo de alrededor del 0,025 %mol. En general, cuanto mayor es la carga de catalizador, mayor es la conversión y más corto es el tiempo de reacción. Sin embargo, cuando la carga de catalizador es lo suficientemente elevada, el rendimiento del producto deseado puede disminuir debido a reacciones secundarias competitivas. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 20 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,025 %mol y alrededor del 10 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 5 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 2,5 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 1 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de entre alrededor del 0,05 %mol y alrededor del 0,25 %mol. En una realización, la carga de catalizador es de alrededor del 5 %mol. En otra realización, la carga de catalizador es de alrededor del 1 %mol. En otra realización, la carga de catalizador es de alrededor del 0,25 %mol.
- 40

- 45 En la etapa (a), la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico puede ser cualquier proporción que sea capaz de favorecer la hidrogenación de transferencia. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:1. En una realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 2:1. En otra realización, la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 1:1.

La Etapa (b) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

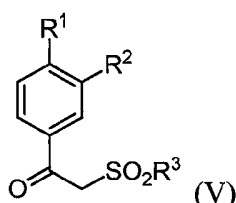
- 50 En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de hidroxisulfona de Fórmula (VI):



5 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C_3-C_{18}), cicloalcoxi(C_3-C_6), ciano, $-CF_3$, o cicloalquil(C_3-C_{18})-alcoxi(C_1-C_6), o un isotópologo de los mismos; y R^3 es alquilo(C_1-C_6), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

(a) reducir una cetona de Fórmula (V):



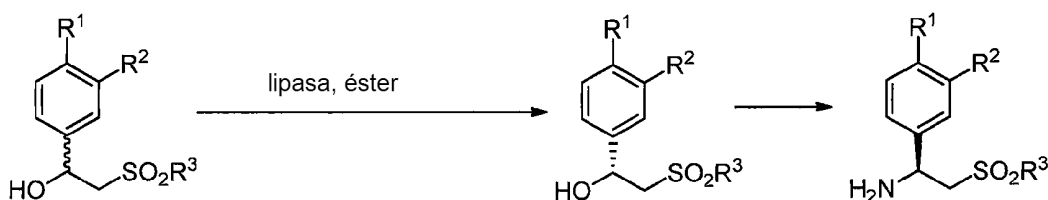
10 o un isotópologo de la misma, por medio de hidrosililación en presencia de un silano y (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar una hidroxilsulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma.

La Etapa (a) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

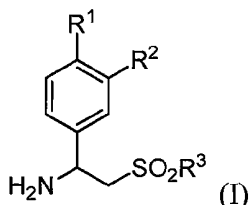
4.2.10 Resolución cinética

15 En una realización, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan la resolución cinética de un sustrato de hidroxilsulfona, como se ilustra en el Esquema 11 siguiente.



Esquema 11

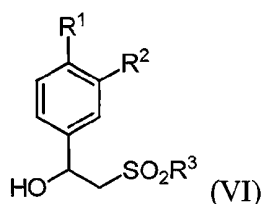
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):



20 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C_3-C_{18}), cicloalcoxi(C_3-C_6), ciano, $-CF_3$, o cicloalquil(C_3-C_{18})-alcoxi(C_1-C_6), o un isotópologo de los mismos; y R^3 es alquilo(C_1-C_6), o un isotópologo del mismo;

25 que comprende las etapas de

(a) poner en contacto una hidroxilsulfona de Fórmula (VI):



o un isotópologo de la misma, con una lipasa y un éster para formar una hidroxilsulfona enantioméricamente enriquecida de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma; y

- 5 (b) convertir la hidroxilsulfona enantioméricamente enriquecida de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma, en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal o isotópologo de la misma.

En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 es OMe, o un isotópologo del mismo; R^2 es OEt, o un isotópologo del mismo; y R^3 es Me, o un isotópologo del mismo.

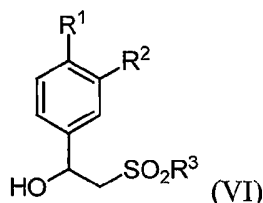
10

En la etapa (a), la lipasa puede ser cualquier lipasa que sea capaz de favorecer la reducción de resolución cinética. En una realización, la lipasa es una lipasa pancreática porcina.

- 15 En la etapa (a), el éster puede ser cualquier éster que sea capaz de favorecer la reacción de resolución cinética. En una realización, el éster es (alquil C_{1-6})-COO-(alquilo C_{1-6}), en el que cada alquilo C_{1-6} está sustituido independientemente y opcionalmente con uno o más halógenos. En una realización, el éster es $BuCO_2CH_2CCl_3$.

La Etapa (b) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de hidroxilsulfona de Fórmula (VI):



20 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C_3-C_{18}), cicloalcoxi(C_3-C_6), ciano, $-CF_3$, o cicloalquil(C_3-C_{18})-alcoxi(C_1-C_6), o un isotópologo de los mismos; y R^3 es alquilo(C_1-C_6), o un isotópologo del mismo;

- 25 que comprende las etapas de

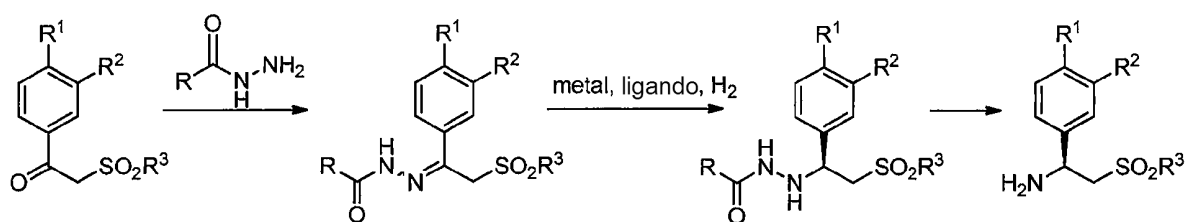
(a) poner en contacto una hidroxilsulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma, con una lipasa y un éster para formar una hidroxilsulfona enantioméricamente enriquecida de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma.

La Etapa (a) es como se describió anteriormente en la presente memoria.

Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

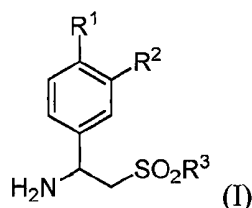
30 4.2.11 Hidrogenación asimétrica de un sustrato de N-acil hidrazona

En una realización, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan una hidrogenación asimétrica de un sustrato de N-acil hidrazona, como se ilustra en el Esquema 12 siguiente.



Esquema 12

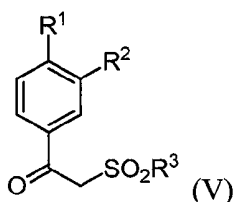
En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):



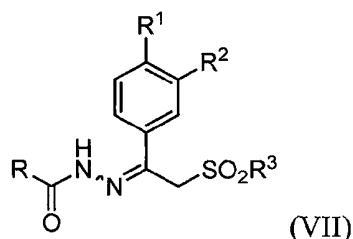
- 5 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C_3-C_{18}), cicloalcoxi(C_3-C_6), ciano, $-CF_3$, o cicloalquil(C_3-C_{18})-alcoxi(C_1-C_6), o un isotópologo de los mismos; y R^3 es alquilo(C_1-C_6), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

- 10 (a) hacer reaccionar una cetona de Fórmula (V):

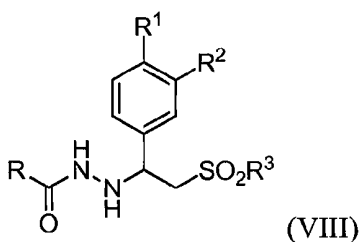


o un isotópologo de la misma, con una N-acil hidrazina para formar un compuesto de Fórmula (VII):



- 15 o un isotópologo de la misma, en la que R es hidrógeno; alquilo(C_1-C_6), él mismo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos; o arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, sustituido opcionalmente con uno o más halógenos; o un isotópologo del mismo;

(b) reducir el compuesto de Fórmula (VII), o un isotópologo del mismo, por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar un compuesto de Fórmula (VIII):



o un isotópologo del mismo; y

(c) convertir el compuesto de Fórmula (VIII), o un isotópologo del mismo, en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal o isotópologo de la misma.

En una realización, la hidrogenación se lleva a cabo con gas hidrógeno.

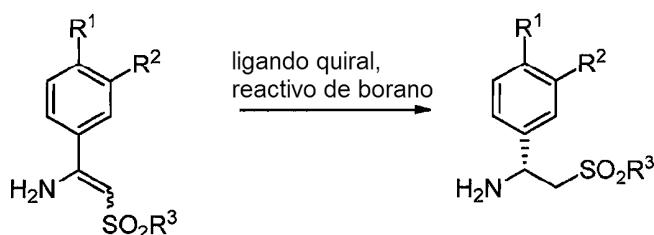
- 5 En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que
- 10 R^1 es OMe, o un isotópologo del mismo; R^2 es OEt, o un isotópologo del mismo; y R^3 es Me, o un isotópologo del mismo.

En una realización, R es un arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, él mismo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos. En una realización, R es fenilo.

Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

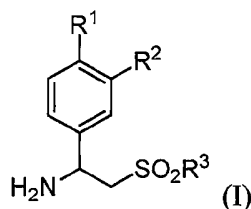
15 4.2.12 Reducción asimétrica con borano de un sustrato de enamina

En una realización, los procesos proporcionados en la presente memoria utilizan una reducción asimétrica con borano de un sustrato de enamina, como se ilustra en el Esquema 13 siguiente.



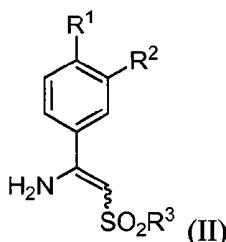
Esquema 13

- 20 En una realización, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I):



- o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C_3-C_{18}), cicloalcoxi(C_3-C_6), ciano, $-CF_3$, o cicloalquil(C_3-C_{18})-alcoxi(C_1-C_6), o un isotópologo de los mismos; y R^3 es alquilo(C_1-C_6), o un isotópologo del mismo;
- 25

que comprende la etapa de reducir una enamina de Fórmula (II):



o una sal o isotópologo de la misma, por medio de reducción con borano en presencia de un reactivo de borano y un ligando quiral.

- 30 En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un

compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo. En una realización, en la presente memoria se proporcionan los procesos descritos anteriormente para preparar un compuesto de aminosulfona de Fórmula (I), o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 es OMe, o un isotópologo del mismo; R^2 es OEt, o un isotópologo del mismo; y R^3 es Me, o un isotópologo del mismo.

El reactivo de borano puede ser cualquier agente de borano que sea capaz de favorecer la reducción con borano. En una realización, el reactivo de borano es borano-tetrahidrofurano (THF), borano-sulfuro de dimetilo, borano-*N,N*-dietilanilina, diborano, o complejo *N,N*-diisopropiletilamina- o *N*-etil-*N*-isopropilalanilina-borano. En una realización, el reactivo de borano es borano-*N,N*-dietilanilina.

La reducción con borano se puede dar en cualquier proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del reactivo de borano. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 5:1 a alrededor de 1:5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 1,5:1 a alrededor de 1:1,5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:1,5. En otra realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 1:1. En otra realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 1:1,8. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:10. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:5.

El ligando quiral puede ser cualquier ligando quiral que sea capaz de favorecer la reducción asimétrica con borano. En una realización, el ligando quiral es (*1R,2S*)-aminoindanol, o un estereoisómero del mismo. En una realización, el ligando quiral es (*1R,2S*)-aminoindanol.

La reducción con borano se puede dar en cualquier proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del ligando quiral. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del ligando quiral es de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del ligando quiral es de alrededor de 5:1 a alrededor de 1:5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del ligando quiral es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:3. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del ligando quiral es de alrededor de 1,5:1 a alrededor de 1:1,5. En una realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del ligando quiral es de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:1,5. En otra realización, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del ligando quiral es de alrededor de 1:1.

La reducción con borano se puede dar en un disolvente tal como, pero sin limitación, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, *N*-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente es tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción puede ser de entre alrededor de -50 °C y alrededor de 90 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de entre alrededor de -50 °C y alrededor de 60 °C. En una realización, la temperatura de reacción es de alrededor de -3 °C.

En la etapa (a), el tiempo de reacción puede variar de alrededor de 1 a alrededor de 120 horas, dependiendo de la temperatura de reacción. En general, cuanto mayor es la temperatura de reacción, más corto es el tiempo de reacción. En una realización, el tiempo de reacción es de alrededor de 72 horas cuando la temperatura de reacción es de alrededor de -3 °C.

En una realización, el reactivo de borano es borano-*N,N*-dietilanilina, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del reactivo de borano es de alrededor de 1:1,8, el ligando quiral es (*1R,2S*)-aminoindanol, la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del ligando quiral es de alrededor de 1:1, y la reducción asimétrica con borano de un compuesto de Fórmula (II) se da en tetrahidrofurano.

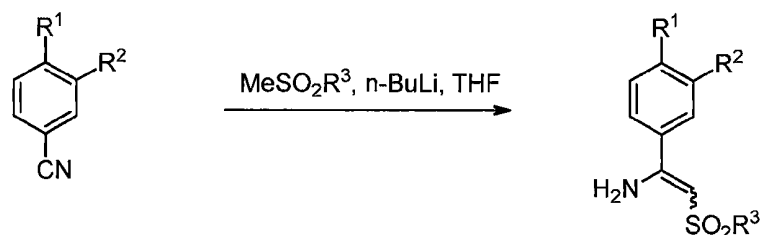
Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

4.2.13 Preparación de los materiales de partida

Los materiales de partida (p.ej., una enamina de Fórmula (II) y una cetona de Fórmula (V)) para todos de los procesos sintéticos proporcionados en la presente memoria se pueden preparar mediante el uso de los métodos conocidos en la técnica o los proporcionados en la presente memoria.

En una realización, se puede preparar una enamina de Fórmula (II) haciendo reaccionar el benzonitrilo

correspondiente con $\text{LiCH}_2\text{SO}_2\text{R}^3$, como se ilustra en el Esquema 14 siguiente.



Esquema 14

En una realización, la enamina de Fórmula (II), tal como se usa en todos los procesos sintéticos proporcionados en la presente memoria, tiene una pureza mayor de alrededor del 80%, alrededor del 85%, alrededor del 90%, alrededor del 95%, alrededor del 98%, alrededor del 99,0%, alrededor del 99,5%, o alrededor del 99,9%. En otra realización, la enamina de Fórmula (II), tal como se usa en todos los procesos sintéticos proporcionados en la presente memoria, tiene una pureza mayor de alrededor del 50%, pero menor de alrededor del 80%, alrededor del 85%, alrededor del 90%, alrededor del 95%, alrededor del 98%, alrededor del 99,0%, alrededor del 99,5%, o alrededor del 99,9%.

En una realización, la enamina de Fórmula (II), tal como se usa en todos los procesos sintéticos proporcionados en la presente memoria, contiene cierta cantidad de la amina de Fórmula (I). En una realización, la enamina de Fórmula (II), tal como se usa en todos los procesos sintéticos proporcionados en la presente memoria, contiene menos de alrededor del 20%, menos de alrededor del 15%, menos de alrededor del 10%, menos de alrededor del 5%, menos de alrededor del 3%, menos de alrededor del 2%, menos de alrededor del 1%, menos de alrededor del 0,5%, o menos de alrededor del 0,1% de la amina de Fórmula (I).

Esta invención abarca todas las combinaciones de las realizaciones anteriores.

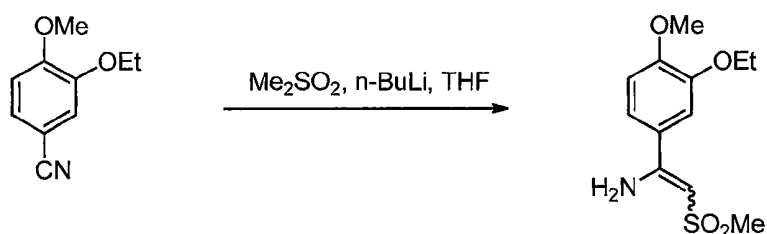
5. Ejemplos

Tal como se usan en la presente memoria, los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos, independientemente de si se define específicamente una abreviatura particular, son coherentes con los usados en la bibliografía científica actual, por ejemplo, en el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. De manera específica, pero sin limitación, se pueden usar las abreviaturas siguientes en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); ml (mililitros); μL (microlitros); M (molar); mM (milimolar); μM (micromolar); eq. (equivalente); mmol (milimoles); Hz (Hercios); MHz (megahercios); hr o hrs (hora u horas); min (minutos); y MS (espectrometría de masas).

Para todos los ejemplos siguientes, a menos que se especifique de otra manera, se pueden utilizar los métodos de procesamiento y purificación conocidos para los expertos en la técnica. A menos que se especifique de otra manera, todas las temperaturas se expresan en $^{\circ}\text{C}$ (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente a menos que se indique de otra manera. Las metodologías sintéticas ilustradas en la presente memoria pretenden ejemplificar la química aplicable por medio del uso de ejemplos específicos, y no son indicativas del alcance de la descripción.

Ejemplo 1

Síntesis de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etenamina

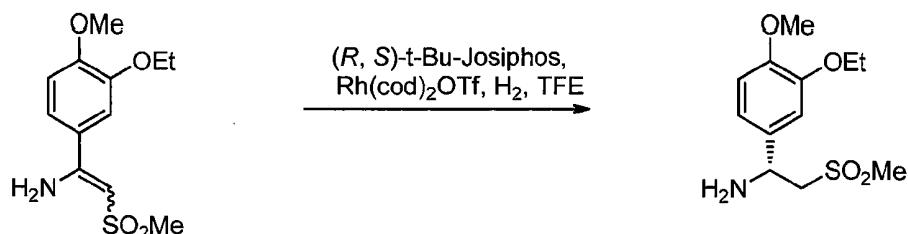


Una suspensión espesa de dimetilsulfona (85 g, 903 mmol) en THF (480 ml) se trató con una disolución 1,6 M de n -butil-litio en hexano (505 ml, 808 mmol) a $0 - 5^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, y después se añadió una disolución de 3-etoxi-4-metoxibenzonitrilo (80 g, 451 mmol) en THF (240 ml) a $0 - 5^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a $0 - 5^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 horas, se calentó a $25 - 30^{\circ}\text{C}$ a lo largo de 0,5 horas y después se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (1,4 L) a $25 - 30^{\circ}\text{C}$ y la masa de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente ($20 - 30^{\circ}\text{C}$). El sólido se filtró y posteriormente se lavó con una mezcla 2:1 de agua:THF (200 ml), agua (200 ml) y heptano

(2 x 200 ml). El sólido se secó a presión reducida a 40 - 45 °C para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (102 g, rendimiento del 83%); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,08 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 5,03 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 7,01 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,09 - 7,22 (m, 2H).

Ejemplo 2

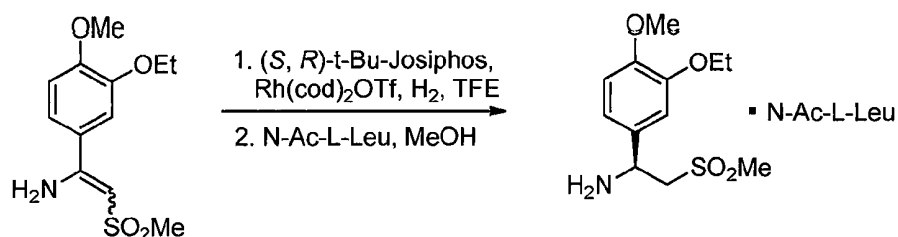
5 Síntesis de (R)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etanamina



Se preparó bajo nitrógeno una disolución de trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (36 mg, 0,074 mmol) y (R)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfina (40 mg, 0,074 mmol) en 25 mL de 2,2,2-trifluoroetanol. A esta disolución se le cargó después 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etanamina (2,0 g, 7,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se hidrogenó bajo una presión de hidrógeno de 620,53 kPa manométricos (90 psig). Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se retiró del hidrogenador. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en una columna de fase inversa C18 mediante el uso de un gradiente de agua-acetonitrilo. Las fracciones adecuadas se mezclaron y se evaporaron hasta ~150 mL. A esta disolución se le añadió salmuera (20 mL), y la disolución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para proporcionar el producto en forma de un sólido cristalino blanco (1,4 g, rendimiento del 70%); HPLC aquiral (Hypersil BDS C_8 , 5,0 μm , 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min): 9,11 (99,6%); HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 μm Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 70:30:0,1 de heptano-*i*-PrOH-dietilamina): 7,32 (97,5%), 8,26 (2,47%); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,08 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,23 (dd, $J = 3,6$, 14,4 Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 9,4$, 14,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,02 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,26 (dd, $J = 3,7$, 9,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 7,02 (s, 1H); ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 14,77, 41,98, 50,89, 55,54, 62,03, 63,68, 111,48, 111,77, 118,36, 137,30, 147,93, 148,09.

Ejemplo 3

25 Síntesis de la sal de N-Ac-L-Leu de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etanamina



Se preparó bajo nitrógeno una disolución de trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (17 mg, 0,037 mmol) y (S)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfina (20 mg, 0,037 mmol) en 10 mL de 2,2,2-trifluoroetanol. A esta disolución se le cargó después 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etanamina (2,0 g, 7,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se hidrogenó bajo una presión de hidrógeno de 620,53 kPa manométricos (90 psig). Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se retiró del hidrogenador. Se añadió Ecosorb C-941 (200 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtro se lavó con más trifluoroetanol (2 mL). Después, la mezcla se calentó a 55 °C, y se añadió gota a gota una disolución de N-acetil-L-leucina (1,3 g, 7,5 mmol) a lo largo del transcurso de 1 h. La agitación continuó a la misma temperatura durante 1 h tras la finalización de la adición, y después se enfrió la mezcla a 22 °C a lo largo de 2 h y se agitó a esta temperatura durante 16 h. El producto cristalino se filtró, se lavó con metanol (2 x 5 mL), y se secó a vacío a 45 °C para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (2,6 g, rendimiento del 80%); HPLC aquiral (Hypersil BDS C_8 , 5,0 μm , 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min): 8,57 (99,8%); HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 μm Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 70:30:0,1 de heptano-*i*-PrOH-dietilamina): 8,35 (99,6%); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,84 (d, 3H), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,41 - 1,52 (m, 2H), 1,62 (dt, $J = 6,7$, 13,5 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,28 (dd, $J = 4,0$, 14,4 Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 9,1$, 14,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,02 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,18 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 4,0$, 9,1 Hz, 1H), 5,46 (ancho, 3H), 6,90 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); Anal.

(C₂₀H₃₄N₂OS) C, H, N. Calc. C, 53,79; H, 7,67; N 6,27. Hallado C, 53,78; H, 7,57; N 6,18.

Ejemplo 4

Ligandos seleccionados para la hidrogenación asimétrica de una enamina

5 Para cada reacción, se preparó bajo nitrógeno una mezcla de trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (9 mg, 0,018 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (3 mL), y el ligando adecuado (0,037 mmol) o un complejo preformado del ligando y del metal (0,018 mmol). Después, se añadió 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etenamina (100 mg, 0,37 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se hidrogenó bajo una presión de hidrógeno de 1,72 MPa manométricos (250 psig). Después de 18 h, la mezcla se retiró del hidrogenador y se monitorizó mediante HPLC aquiral (Hypersil BDS C₈, 5,0 µm, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min). Las reacciones que contuvieron >10 %Área del producto de enamina se ensayaron también con respecto a la pureza quiral mediante HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 µm Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 70:30:0,1 de heptano-i-PrOH-dietilamina o 50:40:10:0,1 de heptano-EtOH-i-PrOH-dietilamina). Los resultados se enumeran en la Tabla 1 siguiente.

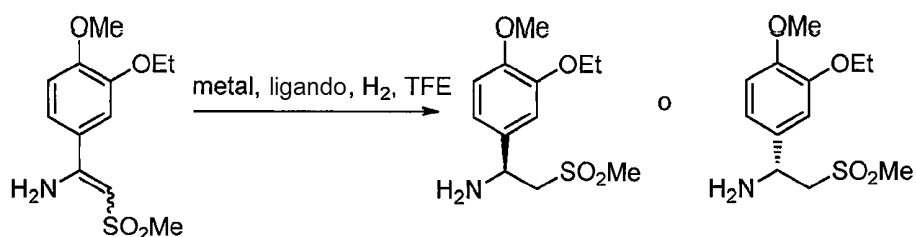


Tabla 1. Hidrogenación asimétrica del sustrato de enamina^a

entrada	metal y ligando	aminosulfona A% ^b	enamina A% ^b	% ee ^c	configuración
1	(<i>S, R</i>)- <i>t</i> -Bu Josiphos/ [Rh(cod) ₂ OTf]	94,35	0,07	95,7	<i>S</i>
2	Josiphos SL-J011-2/ [Rh(cod) ₂ OTf]	95,35	0,06	94,4	<i>S</i>
3	(<i>S, S</i>)-Me-Duphos/ [Rh(cod) ₂ OTf]	85,69	3,33	25,13	<i>S</i>
4	(<i>R</i>)-Phanephos/ [Rh(cod) ₂ OTf]	47,04	44,77	72,05	<i>S</i>
5	(<i>R</i>)-Ru(OAC) ₂ (DM- segphos)	70,04	27,20	85,99	<i>R</i>

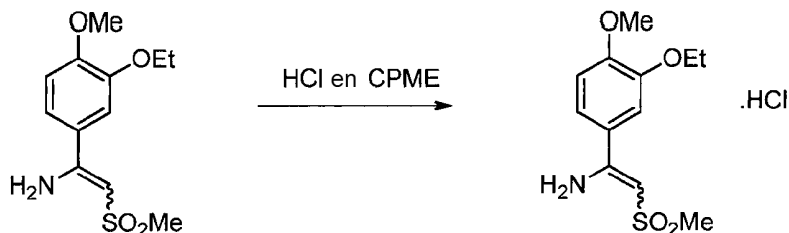
^a Condiciones de reacción: en 30 Vol. 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), S/C = 20, 2:1 de ligando/metal, 50 °C, presión de hidrógeno de 1,72 MPa manométricos (250 psig), 18 h.

^b %Área observado en HPLC aquiral con detector ajustado a 278 nm.

^c Ensayado mediante HPLC quiral.

Ejemplo 5

Síntesis de hidrocloreto de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etenamina



Se disolvió 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etenamina (1,3 g, 4,79 mmol) en 15 mL de CH₂Cl₂, y se añadió una disolución 3 M de cloruro de hidrógeno en ciclopentil metil éter (2,5 ml, 7,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró. Los sólidos se lavaron con más CH₂Cl₂ (5 mL) y se secaron a vacío, para proporcionar la sal de hidrocloreto en forma de un sólido amarillo pálido (1,45 g, rendimiento del 98%); ¹H RMN (Piridina-*d*₅) δ 1,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,88 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 5,53 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,32 (ancho, 3H).

Ejemplo 6

Ligandos seleccionados para la hidrogenación asimétrica de hidrocloreto de enamina

Para cada reacción, se preparó bajo nitrógeno una mezcla de trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (7,9 mg, 0,018 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (3 mL), y el ligando adecuado (0,032 mmol) o un complejo preformado del ligando y del metal (0,016 mmol). Después, se añadió hidrocloreto de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etenamina (100 mg, 0,33 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se hidrogenó bajo una presión de hidrógeno de 620,53 kPa manométricos (90 psig). Después de 18 h, la mezcla se retiró del hidrogenador y se monitorizó la conversión mediante HPLC aquiral (Hypersil BDS C₈, 5,0 µm, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min). Las reacciones que contuvieron >2 %Área del producto de enamina se ensayaron también con respecto a la pureza quiral mediante HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 µm Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 70:30:0,1 de heptano-*i*-PrOH-dietilamina o 50:40:10:0,1 de heptano-*i*-PrOH-dietilamina). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

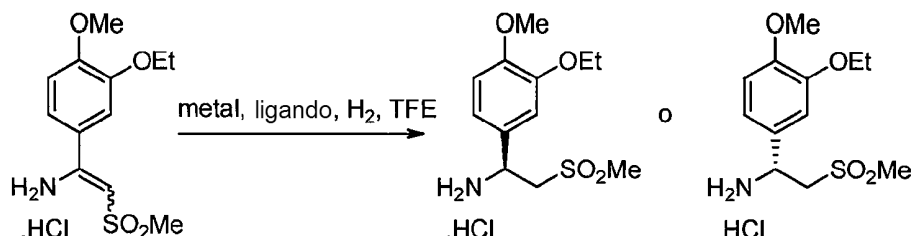


Tabla 2. Hidrogenación asimétrica del hidrocloreto de enamina^a

entrada	metal y ligando	aminosulfona A% ^b	% ee ^b	configuración
1	(<i>S,R</i>)- <i>t</i> -Bu Josiphos/[Rh(cod) ₂ OTf]	30	10,6	<i>S</i>
2	Josiphos SL-J011-2/[Rh(cod) ₂ OTf]	7,0	27,9	<i>R</i>
3	(<i>R</i>)-Phanephos/[Rh(cod) ₂ OTf]	4,7	35,9	<i>R</i>

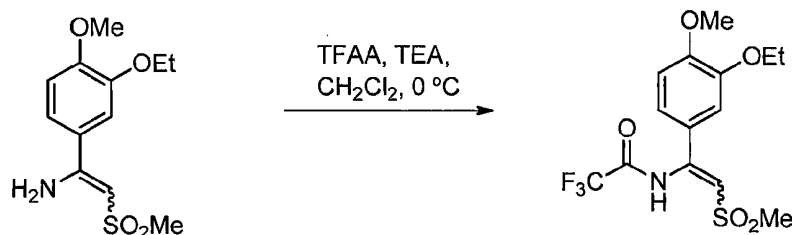
^a Condiciones de reacción: en 30 Vol. 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), S/C = 20, 2:1 de ligando/metal, H₂ a 620,53 kPa manométricos (90 psig), 50 °C, 18 h.

^b %Área observado en HPLC aquiral con detector ajustado a 278 nm.

^c Ensayado mediante HPLC quiral.

Ejemplo 7

Síntesis de *N*-(1(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)vinil)-2,2,2-trifluoroacetamida

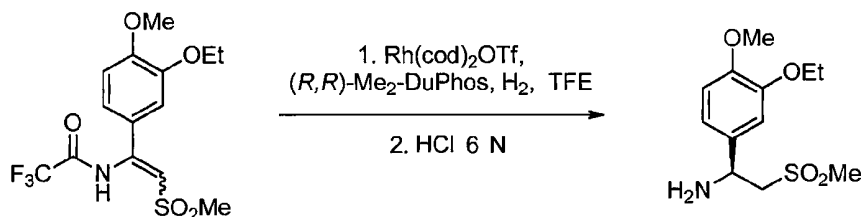


Una disolución de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etenamina (2 g, 7,37 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se enfrió sobre hielo, y después se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (1,127 mL, 8,11 mmol) seguido de trietilamina (1,229 mL, 8,85 mmol). La mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 2 h. La mezcla se evaporó y el residuo se cargó directamente en una columna de gel de sílice, eluyendo con un

gradiente de hexanos-acetato de etilo. Las fracciones adecuadas se mezclaron y se evaporaron a vacío, y el residuo se resuspendió con heptano (40 mL). Después de 1 h, los sólidos se filtraron, se lavaron con más heptano (25 mL), y se secaron a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (2,3 g, rendimiento del 85%); HPLC (Waters BEH C₁₈, 1,7 μm, 2,1 x 50 mm, 0,8 mL/min, 240 nm, gradiente de 5/95 a 85/15 de 0,1% de FA en CH₃CN/0,1% de FA en H₂O en 5 min, después 85/15 de 0,1% de FA en CH₃CN/0,1% de FA en H₂O durante 1 min): 2,03 (5,71%), 2,26 (94,29%); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,35 (t, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,08 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,02 - 7,14 (m, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 2H), 11,18 (s, 1H).

Ejemplo 8

Síntesis de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etanamina



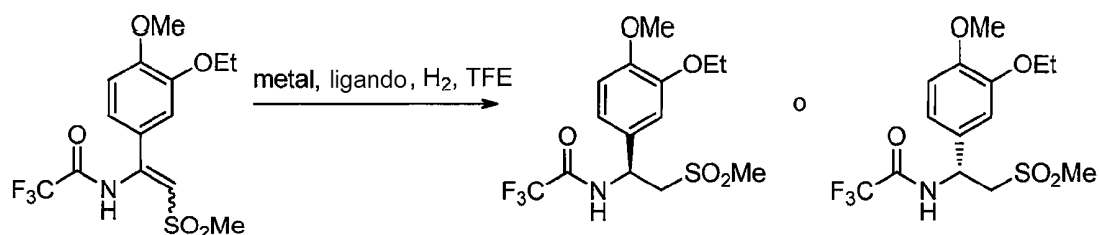
Etapa 1: A una disolución de trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (0,025 g, 0,054 mmol), 1,2-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilfosfolano]benceno (0,025 g, 0,082 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (20 mL) se le añadió *N*-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)vinil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1 g, 2,72 mmol). La mezcla resultante se hidrogenó a 35 °C bajo gas hidrógeno a 620,53 kPa manométricos (90 psig) durante 18 h. Después, la mezcla se enfrió a 25 °C y se añadió metanol (7 mL) gota a gota a lo largo de 15 min, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 1:1 de MeOH-TFE (5 mL), y se secaron a vacío para proporcionar el producto de reducción en forma de un sólido blanco (0,47 g, rendimiento del 47%); HPLC (Hypersil BDS C₈, 5,0 μm, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1 % de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min): 16,43 (99,5%); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,33 (t, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,59 - 3,79 (m, 5H), 4,02 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 5,38 (m, *J* = 4,9, 8,8 Hz, 1H), 6,85 - 6,98 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 10,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

Etapa 2: Al producto de la Etapa 1 (0,30 g, 0,81 mmol) se le añadió HCl 6 N (15 mL), y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 16 h, y después se enfrió a 20 °C. La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se repartió entre un 10% de K₂CO₃ (8 mL) y CH₂Cl₂ (8 mL). La fase orgánica inferior se retiró y se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 8 mL). A la fase orgánica se le añadió CH₂Cl₂ (25 mL), y la fase orgánica resultante se lavó con un 10% de K₂CO₃ (2 x 25 mL) y agua (25 mL), se secó (MgSO₄), y se evaporó a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (150 mg, rendimiento del 68%); HPLC aquiral (Hypersil BDS C₈, 5,0 μm, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min): 8,68 (99,5%); HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 μm Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 70:30:0,1 de heptano-*i*-PrOH-dietilamina): 7,17 (1,9%), 8,06 (98,1%); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,08 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,23 (dd, *J* = 3,6, 14,4 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 9,4, 14,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,02 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,26 (dd, *J* = 3,7, 9,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 7,02 (s, 1H); Anal. (C₁₂H₁₉NO₄S) C, H, N. Calc. C, 52,73; H, 7,01; N, 5,12. Hallado C, 53,03; H, 6,78; N, 4,98.

Ejemplo 9

Ligandos seleccionados para la hidrogenación asimétrica de una N-acil enamina

Para cada reacción, se preparó bajo nitrógeno una mezcla de trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (6,4 mg, 0,014 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (3 mL), y el ligando adecuado (0,027 mmol) o un complejo preformado del ligando y del metal (0,014 mmol). Después, se añadió *N*-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)vinil)-2,2,2-trifluoroacetamida (100 mg, 0,27 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se hidrogenó bajo gas hidrógeno a 1,72 MPa manométricos (250 psig). Después de 18 h, la mezcla se retiró del hidrogenador y se monitorizó la conversión mediante HPLC aquiral (Hypersil BDS C₈, 5,0 μm, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min). Se descubrió que algunas de las reacciones contuvieron aminosulfona como subproducto, y el %Área de aminosulfona observado en cada reacción se enumera en la Tabla 3. Debido a que se descubrió que el material de partida de N-acil enamina fue moderadamente lábil en las condiciones de LC, el %Área de sustrato se proporciona como la suma del %Área de la N-acil enamina y del producto de hidrólisis de cetona. Las reacciones que contuvieron >10 %Área del producto de enamina se ensayaron también con respecto a la pureza quiral mediante HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 μm Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 70:30:0,1 de heptano-*i*-PrOH-dietilamina o 50:40:10:0,1 de heptano-EtOH-*i*-PrOH-dietilamina).

Tabla 3. Hidrogenación Asimétrica del sustrato de N-Trifluoroacetil Enamina^a

entrada ^a	metal y ligando	N-acil aminosulfona A%	N-acil enamina A% ^b	% ee ^c	configuración
1	(<i>S,R</i>)- <i>t</i> -Bu Josiphos/[Rh(cod) ₂ OTf]	90,16	0,51	6,3	S
2	(<i>S,S</i>)-Metil-Duphos/ [Rh(cod) ₂ OTf]	81,25	0,77	50,1	R
3	(<i>S,S</i>)-Chiraphos/ [Rh(cod) ₂ OTf]	85,61	4,96	9,7	S
4	(<i>R</i>)-Phanephos/ [Rh(cod) ₂ OTf]	43,25	51,36	50,7	R
5	(<i>S</i>)-(DM-Segphos)/ [Rh(cod) ₂ OTf]	87,99	6,06	9,5	S
6	[(<i>R,R</i>)-Me-BPE] Rh(cod)BF ₄	28,77	60,37	6,1	R
7	(<i>R</i>)-C3-TunePhos/ [Rh(cod) ₂ OTf]	91,92	2,19	11,6	S
8	(<i>R</i>)-[Rh(cod)TCFP]BF ₄	97,37	0,43	8,6	R

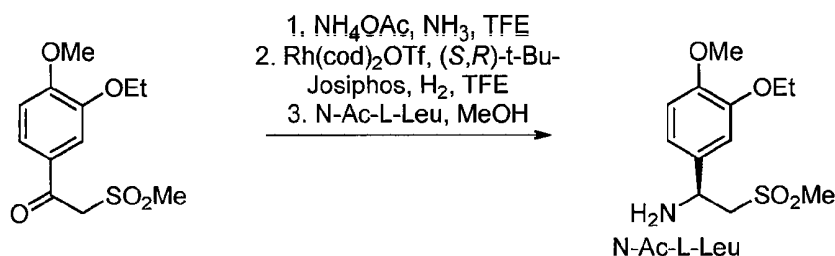
^a Condiciones de reacción: en 30 Vol. 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), S/C = 20, 2:1 de ligando/metal, H₂ a 1,72 MPa manométricos (250 psig), 50 °C, 18 h.

^b Medido como la suma del %Área de trifluoroacetil enamina y del %Área de la cetona.

^c Ensayado mediante HPLC quiral.

Ejemplo 10

Aminación reductora asimétrica de una cetona con aislamiento de una enamina



5

Una mezcla de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etanona (2 g, 7,34 mmol) y acetato de amonio (0,90 g, 11,7 mmol) en TFE (75 mL) se calentó a reflujo, y se hizo burbujear amoníaco anhidro a través de la disolución durante 45 min mientras se eliminaba mediante destilación el disolvente hasta que el volumen total se redujo a 20 mL. Después, la destilación se interrumpió y el lote se mantuvo a reflujo durante 24 h. El lote se enfrió y se evaporó hasta sequedad. Después se añadió metanol (10 mL) al residuo y la suspensión espesa resultante se agitó durante 30 min. Después se filtraron los sólidos, se lavaron con MeOH (5 mL) y se secaron a vacío. Los sólidos se transfirieron después a un recipiente para la reacción de hidrogenación. En este recipiente también se cargó una disolución de trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (12,6 mg, 0,027 mmol), (*S*)-1-[(*R*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (14,4 mg, 0,027 mmol), y TFE (7,2 mL). La mezcla se calentó a 50 °C y se hidrogenó bajo gas hidrógeno a 620,53 kPa manométricos (90 psig) durante 18 h. Después se añadió Ecosorb C-

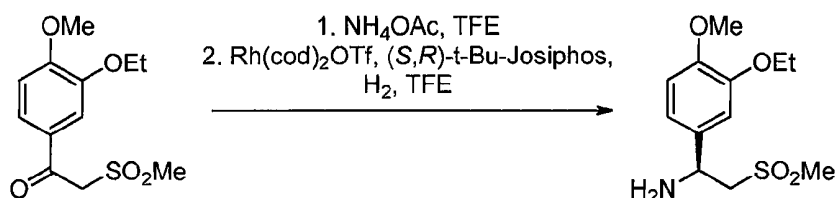
10

15

941 (150 mg) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se transfirió a un recipiente limpio. La mezcla se calentó a 55 °C con agitación, y se añadió una disolución de N-acetil-L-leucina (0,79 g, 3,7 mmol) en metanol (7,25 mL) a lo largo de 1 h, lo que dio como resultado la precipitación del producto en forma de la sal de N-acetil-L-leucina. La mezcla se agitó a 55 °C durante 1 h, y después se añadió una mezcla 1:1 de TFE-MeOH (5 mL). La mezcla se enfrió a 25 °C a lo largo de 2 h, y la agitación continuó a esta temperatura durante 16 h. La mezcla se filtró y se lavó con 1:1 de TFE-MeOH (10 mL) y con MeOH (10 mL), y se secó a vacío. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco (1,35 g, rendimiento del 41%); HPLC aquiral (Hypersil BDS C₈, 5,0 µm, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min): 8,89 (98,8%); HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 µm Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 70:30:0,1 de heptano-*i*-PrOH-dietilamina): 6,94 (0,81%), 8,21 (99,34%); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 0,84 (d, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,41 - 1,52 (m, 2H), 1,62 (dt, *J* = 6,7, 13,5 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,28 (dd, *J* = 4,0, 14,4 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 9,1, 14,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,02 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 4,0, 9,1 Hz, 1H), 5,46 (ancho, 3H), 6,90 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); Anal. (C₂₀H₃₄N₂O₇S) C, H, N. Calc. C, 53,79; H, 7,67; N, 6,27. Hallado C, 53,86; H, 7,97; N, 6,36.

Ejemplo 11

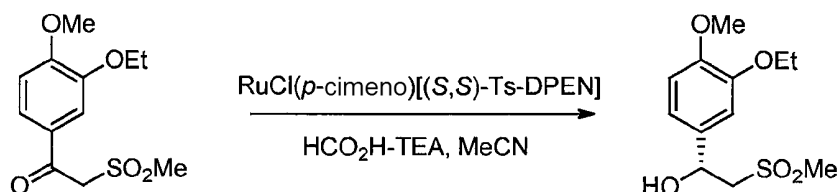
Aminación reductora asimétrica de una cetona sin aislamiento de una enamina



Se calentó a reflujo una mezcla de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etanona (2 g, 7,34 mmol) y acetato de amonio (1,868 g, 24,24 mmol) en TFE (20 mL). El lote se destiló lentamente, mientras se cargó una disolución de NH₄OAc (5 g) en TFE (100 mL) a una velocidad suficiente para mantener un volumen constante. Cuando se completó la adición, la mezcla se destiló hasta que el volumen total fue 20 mL. Después, la mezcla se enfrió a 20 °C, y se transfirió a un recipiente para la reacción de hidrogenación. En la mezcla se cargó trifluorometanosulfonato de bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (0,034 g, 0,073 mmol) y (S)-1-[(*R*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-*tert*-butilfosfina (0,040 g, 0,073 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se hidrogenó bajo gas hidrógeno a 620,53 kPa manométricos (90 psig) durante 18 h. Después se añadieron 50 mL de agua y 5 mL de HCl concentrado, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), y la fase acuosa se basificó con NaOH acuoso 10 N hasta pH ~10. La mezcla se extrajo después con EtOAc (2 x 50 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (0,30 g, rendimiento del 15%); HPLC aquiral (Hypersil BDS C₈, 5,0 µm, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min): 8,85 (98,8%); HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 µm Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 70:30:0,1 de heptano-*i*-PrOH-dietilamina): 7,23 (3,98%), 8,17 (96,02%); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,08 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,23 (dd, *J* = 3,6, 14,4 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 9,4, 14,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,02 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,26 (dd, *J* = 3,7, 9,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 7,02 (s, 1H); Anal. (C₁₂H₁₉NO₄S) C, H, N. Calc. C, 52,73; H, 7,01; N, 5,12. Hallado C, 52,55; H, 7,26; N, 5,25.

Ejemplo 12

Hidrogenación de transferencia asimétrica de una cetona

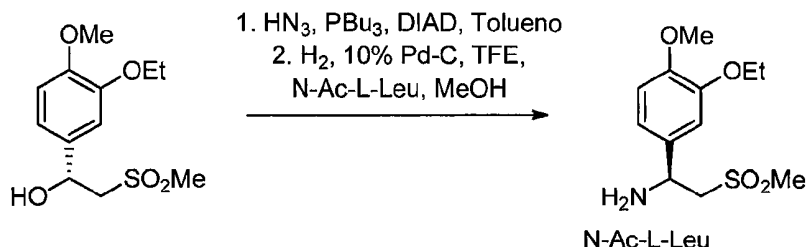


Una mezcla de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etanona (1,2 g, 4,4 mmol), RuCl(*p*-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN] (28 mg, 0,044 mmol), y complejo ácido fórmico-trietilamina 5:2 (2,2 mL) en acetonitrilo (7,2 mL) se agitó a 20-25 °C durante 40 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice mediante el uso de un gradiente de hexanos-acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se mezclaron y se evaporaron. El residuo se trituró con heptano (25 mL), y la suspensión espesa resultante se filtró y se secó a vacío para proporcionar (*R*)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etanol en forma de un sólido blanco (1,05 g, rendimiento del 87%); HPLC aquiral (Hypersil BDS C₈, 5,0 µm, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA

acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min): 12,37 (99,8%); HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 μ m Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 85:15 de heptano-*i*-PrOH): 18,07 (0,51%), 20,43 (99,4%); ^1H RMN (CHCl_3 -*d*) δ 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,77 (dd, J = 1,1, 2,6 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 0,9, 14,7 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,1, 14,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 5,27-5,32 (m, 1H), 6,82-6,95 (m, 3H).

5 Ejemplo 13

Conversión de un alcohol quiral en una aminosulfona



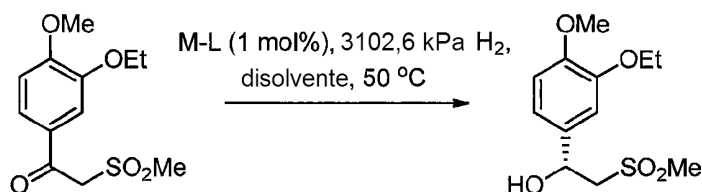
Etapa 1: Una mezcla de (*R*)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etanol (0,94 g, 3,4 mmol) en tolueno (280 mL) y THF (20 mL) se purgó con nitrógeno durante 15 min, y después se añadió una disolución ~1,1 M de ácido hidrazoico en tolueno (13,8 mL, ~15 mmol). El matraz se enfrió en un baño de hielo seco-acetona. Cuando la temperatura interna alcanzó <-60 °C, se añadió tributilfosfina (1,7 mL, 6,9 mmol), y después azodicarboxilato de diisopropilo (1,6 mL, 7,9 mmol). El baño de enfriamiento se cargó con hielo seco durante las siguientes 4 h para mantener la temperatura de reacción a <-60 °C, y después se dejó que la temperatura se elevase gradualmente. Tras 16 h, la temperatura interna se había elevado hasta -2 °C. Después se añadió gel de sílice (20 g) y se evaporó la suspensión espesa resultante. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice mediante el uso de un gradiente de hexanos-EtOAc. Después de mezclar y evaporar las fracciones adecuadas, el residuo se trituró con heptano (25 mL) y se filtró la suspensión espesa. Los sólidos se secaron a vacío para proporcionar (*S*)-4-(1-azido-2-(metilsulfonyl)etil)-2-etoxi-1-metoxibenceno en forma de un sólido blanco (0,84 g, rendimiento del 81%); HPLC (Hypersil BDS C_{18} , 5,0 μ m, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min): 17,77 (99,9%); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,33 (t, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,55 (dd, J = 4,0, 14,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,90 (dd, J = 9,6, 14,7 Hz, 1H), 3,98 - 4,13 (m, 2H), 5,01 - 5,21 (m, 1H), 6,90 - 7,05 (m, 2H), 7,08 (s, 1H).

Etapa 2: El producto de la Etapa 1 (0,5 g, 1,670 mmol) se disolvió en TFE, y después se añadió un 10 % de Pd-C (0,05 g). La mezcla resultante se hidrogenó a temp. ambiente bajo hidrógeno a 275,79 kPa manométricos (40 psig) durante 9 h, y después la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se calentó a 55 °C con agitación, y se añadió una disolución de N-Acetil-L-Leu (0,29 g, 1,67 mmol) en MeOH (10 mL) a la mezcla gota a gota a lo largo de 1 h. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h y después se enfrió hasta 21 °C a lo largo de 2 h y se agitó a esta temperatura durante 16 h. La mezcla se filtró y se lavó con 1:1 (v/v) de TFE-MeOH (10 mL), y los sólidos se secaron a vacío para proporcionar la sal de N-acetil-L-leucina de (*S*)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etanamina en forma de un sólido blanco (0,33 g, rendimiento del 44%); HPLC aquiral (Hypersil BDS C_{18} , 5,0 μ m, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min): 7,26 (99,8%); HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 μ m Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 70:30:0,1 de heptano-*i*-PrOH-dietilamina): 7,10 (2,8%), 8,02 (97,2%); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,84 (d, 3H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,41 - 1,52 (m, 2H), 1,62 (dt, J = 6,7, 13,5 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,28 (dd, J = 4,0, 14,4 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 9,1, 14,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,18 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 4,0, 9,1 Hz, 1H), 5,46 (ancho, 3H), 6,90 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo 14

Ligandos seleccionados para la hidrogenación asimétrica mediante el uso de gas hidrógeno

Para cada reacción, se formó una mezcla de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etanona (300 mg, 1,1 mmol) y un complejo preformado de ligando y metal (0,011 mmol) en el disolvente indicado (3 mL) bajo una atmósfera inerte. En ciertos casos, tal como se indica en la Tabla 4 más adelante, se añadió una disolución 1,0 M de *t*-BuOK en *t*-butanol (0,11 mL, 0,11 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se hidrogenó bajo gas hidrógeno a 3,10 MPa manométricos (450 psig). Después de 18 h, la mezcla se monitorizó con respecto a la conversión mediante HPLC aquiral (Hypersil BDS C_{18} , 5,0 μ m, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min). Las reacciones que contuvieron >~10 % Área del producto de enamina se ensayaron también con respecto a la pureza quiral mediante HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 μ m Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 70:30:0,1 de heptano-*i*-PrOH-dietilamina o 50:40:10:0,1 de heptano-EtOH-*i*-PrOH-dietilamina).

Tabla 4. Hidrogenación asimétrica del sustrato de cetona^a

Entrada	M-L	Disolvente	Aditivo	Cetona A% ^b	Alcohol A% ^b	ee ^c
1	(S)-Ru(OAC) ₂ (BINAP)	TFE	-	87,27	12,37	28,5%
2	(S)-Ru(OAC) ₂ (BINAP)	TFE	<i>t</i> -BuOK	66,46	32,81	23,3%
3	(S)-Ru(OAC) ₂ (DM-SEGPPOS)	TFE	-	77,32	22,17	36,2%
4	RuCl(<i>p</i> -cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN]	<i>i</i> -PrOH	<i>t</i> -BuOK	23,00	74,43	82,0%
5	RuCl(<i>p</i> -cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN]	TFE		42,45	57,17	66,9%
6	RuCl ₂ [(R)-(DM-SEGPPOS)] [(R,R)-(DPEN)]	<i>i</i> -PrOH	<i>t</i> -BuOK	16,24	61,80	63,1%

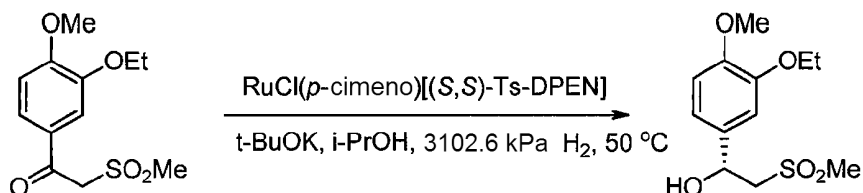
^a Condiciones de reacción: en 10 Vol. del disolvente indicado, S/C = 100, H₂ 3,10 Mpa manométricos (450 psig), 50 °C, 18 h.

^b %Área observado en HPLC aquiral con detector ajustado a 278 nm.

^c Ensayado mediante HPLC quiral.

Ejemplo 15

Hidrogenación asimétrica de una cetona



5

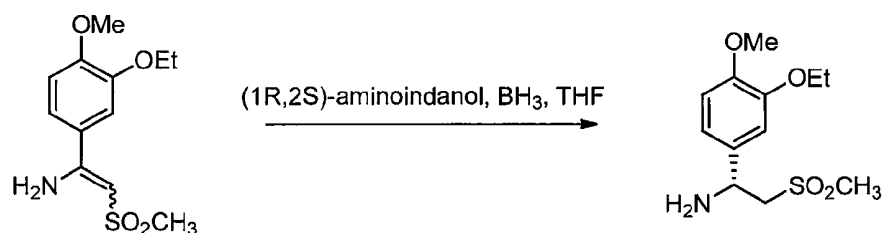
Una disolución de *t*-BuOK 1,0 M en 2-metil-2-propanol (0,220 mL, 0,220 mmol) se diluyó en 2-propanol (12 mL). A la disolución resultante se le añadió RuCl(*p*-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN] (28 mg, 0,044 mmol) y 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etanona (1,2 g, 4,4 mmol). La mezcla se hidrógeno a 50 °C bajo gas hidrógeno a 3,10 MPa manométricos (450 psig) durante 16 h. Después se evaporó la mezcla. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL), y esta disolución se lavó con NaOH 1 N (2 x 50 mL), agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se evaporó y el residuo se cargó directamente en una columna de gel de sílice, mediante el uso de un gradiente de hexanos-acetato de etilo. Las fracciones apropiadas se mezclaron y se evaporaron. El residuo se resuspendió con MTBE (20 mL) durante 1 h y se filtró. El filtro se lavó con MTBE (5 mL) y los sólidos se secaron a vacío para proporcionar (*R*)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etanol en forma de un sólido blanco (0,63 g, rendimiento del 52%); HPLC aquiral (Hypersil BDS C₈, 5,0 µm, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min): 11,38 (99,7%); HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 µm Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 85:15 de heptano-*i*-PrOH): 17,77 (9,1%), 20,14 (90,9%).

10

15

Ejemplo 16

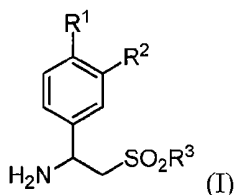
20 Reducción asimétrica de una enamina con aminoindanol/borano



Se agitó una mezcla de (1R,2S)-aminoindanol (3,8 g, 25,5 mmol) y THF (65 mL) a 15-20 ° C y se añadió borano-dietilanilina (7,4 g, 45,4 mmol, 1,8 eq) a lo largo de aproximadamente 5 minutos. La mezcla se enfrió a -3 °C y se añadió 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etenamina (6,9 g, 25,5 mmol) a lo largo de 72 h. Se añadió un 7 % de HCl (120 mL) a la mezcla a 0-10 °C. La mezcla se calentó a 15 °C y se lavó con acetato de etilo (100 mL). La capa acuosa se ajustó a pH 10 mediante el uso de hidróxido sódico acuoso del 4%, y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 14,2 g de un sólido blanco bruto. Este sólido se resuspendió en heptanos (200 ml) y se filtró para proporcionar 6,4 g de un sólido blanco. Este material se purificó mediante cromatografía en columna rápida eluyendo con un 10 % de metanol en acetato de etilo, lo que proporcionó 3,4 g, con un rendimiento del 49 %, en forma de un sólido blanco. HPLC aquiral (Hypersil BDS C₈, 5,0 µm, 250 x 4,6 mm, 1,5 mL/min, 278 nm, gradiente de 90/10 a 80/20 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de 10 min, después gradiente hasta 10/90 de 0,1% de TFA acuoso/MeOH a lo largo de los siguientes 15 min): 9,21 (>99,9%); HPLC quiral (Chiralpak AD-H 5,0 µm Daicel, 250 x 4,6 mm, 1,0 mL/min, 280 nm, 70:30:0,1 de heptano-*i*-PrOH-dietilamina): 7,43 (64,02%), 8,52 (35,98%); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,08 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,23 (dd, *J* = 3,6, 14,4 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 9,4, 14,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,02 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,26 (dd, *J* = 3,7, 9,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

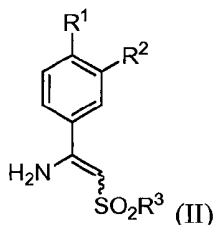
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I):



- 5 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

que comprende la etapa de reducir una enamina de Fórmula (II):

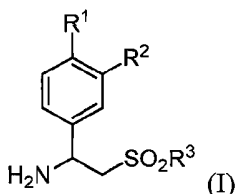


- 10 o una sal o isotópologo de la misma, por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que:

- (A) el catalizador metálico contiene rodio, o el catalizador metálico es Rh(cod)₂OTf;
- 15 (B) el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando es (S, R)-*t*-Bu Josiphos, Josiphos SL-J011-2, (S,S)-Me-Duphos, (S,S)-Chiraphos, (R)-Phanephos, (R)-Ru(OAc)₂(DM-segphos), [(R,R)-Me-BPE]Rh(cod)BF₄, (R)-C₃-TunePhos, (R)-[Rh(cod)TCFP]BF₄, o un estereoisómero de los mismos;
- (C) el ligando quiral es (S, R)-*t*-Bu Josiphos;
- (D) la carga de catalizador es de entre un 0,05 %mol y 5 %mol;
- 20 (E) la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:1;
- (F) la presión de hidrógeno es de entre 103,42 kPa manométricos (15 psig) y 1,72 manométricos (250 psig);
- (G) el disolvente es acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, o mezclas de los mismos, o el disolvente es 2,2,2-trifluoroetanol; o
- 25 (H) la temperatura de reacción es 50 °C.

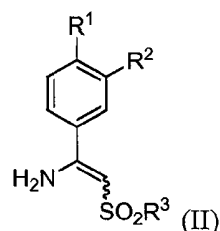
3. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I):



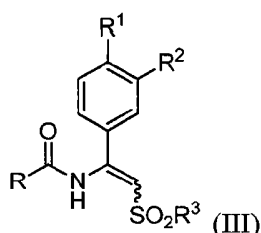
- 30 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

(a) hacer reaccionar una enamina de Fórmula (II):



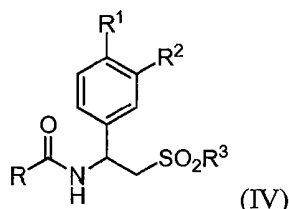
o una sal o isotópologo de la misma, con un reactivo acilante para formar una N-acil enamina de Fórmula (III):



5

o un isotópologo de la misma, en la que R es hidrógeno; alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos; o arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, sustituido opcionalmente con uno o más halógenos; o un isotópologo del mismo;

10 (b) reducir la N-acil enamina de Fórmula (III) por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar una N-acil aminosulfona de Fórmula (IV):



o un isotópologo de la misma; y

15 (c) convertir la N-acil aminosulfona de Fórmula (IV), o un isotópologo de la misma, en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal o isotópologo de la misma.

4. El proceso de la reivindicación 3, en el que R es alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, o R es CF₃.

5. El proceso de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que:

(A) el catalizador metálico en la etapa (b) contiene rodio, o el catalizador metálico en la etapa (b) es Rh(cod)₂OTf;

20 (B) el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando en la etapa (b) es (S, R)-*t*-Bu Josiphos, Josiphos SL-J011-2, (S,S)-Me-Duphos, (S,S)-Chiraphos, (R)-Phanephos, (R)-Ru(OAc)₂(DM-segphos), [(R,R)-Me-BPE]Rh(cod)BF₄, (R)-C₃-TunePhos, (R)-[Rh(cod)TCFP]BF₄, o un estereoisómero de los mismos;

(C) el ligando quiral en la etapa (b) es (R,R)-Me-Duphos;

(D) la carga de catalizador en la etapa (b) es de entre un 0,05 %mol y 5 %mol;

25 (E) la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico en la etapa (b) es de alrededor de 3:1 a alrededor de 1:1;

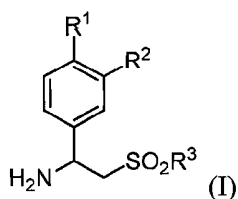
(F) la presión de hidrógeno en la etapa (b) es de entre 103,42 kPa manométricos (15 psig) y 1,72 MPa manométricos (250 psig);

(G) el disolvente en la etapa (b) es acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo,

diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, o mezclas de los mismos, o el disolvente en la etapa (b) es 2,2,2-trifluoroetanol; o

(H) la temperatura de reacción en la etapa (b) es 50 °C.

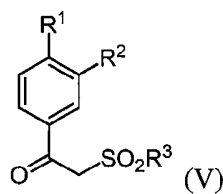
- 5 6. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I):



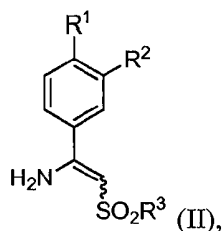
- 10 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

- (a) hacer reaccionar una cetona de Fórmula (V):



o un isotópologo de la misma, con amoniaco o una sal de amonio para formar una enamina de Fórmula (II):



o una sal o isotópologo de la misma;

- (b) opcionalmente aislar la enamina de Fórmula (II), o una sal o isotópologo de la misma; y

(c) reducir la enamina de Fórmula (II), o una sal o isotópologo de la misma, por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando.

- 20 7. El proceso de la reivindicación 6, en el que:

(A) la sal de amonio en la etapa (a) es acetato de amonio;

(B) el catalizador metálico en la etapa (c) contiene rodio, o el catalizador metálico en la etapa (c) es Rh(cod)₂OTf;

- 25 (C) el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando en la etapa (c) es (S, R)-*t*-Bu Josiphos, Josiphos SL-J011-2, (S,S)-Me-Duphos, (S,S)-Chiraphos, (R)-Phanephos, (R)-Ru(OAc)₂(DM-segphos), [(R,R)-Me-BPE]Rh(cod)BF₄, (R)-C₃-TunePhos, (R)-[Rh(cod)TCFP]BF₄, o un estereoisómero de los mismos;

(D) el ligando quiral en la etapa (c) es (S,S)-Me-Duphos;

(E) la carga de catalizador en la etapa (c) es de entre un 0,05 %mol y 5 %mol;

(F) la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico en la etapa (c) es de 3:1 a 1:1;

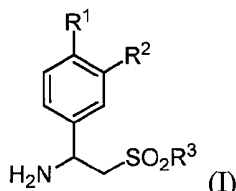
(G) la presión de hidrógeno en la etapa (c) es de entre 103,42 kPa manométricos (15 psig) y 1,72 MPa

manométricos (250 psig);

(H) el disolvente en la etapa (c) es acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, o mezclas de los mismos, o el disolvente en la etapa (c) es 2,2,2-trifluoroetanol; o

(I) la temperatura de reacción en la etapa (c) es 50 °C.

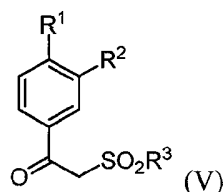
8. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I):



o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

que comprende las etapas de

(a) reducir una cetona de Fórmula (V):



o un isotópologo de la misma;

(i) por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando;

(ii) por medio de hidrogenación de transferencia en presencia de un reactivo de transferencia y (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando;

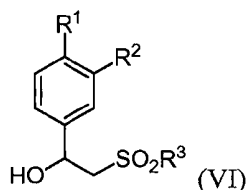
(iii) por medio de reducción con borano en presencia de un reactivo de borano y una oxazaborolidina quiral;

(iv) en presencia de un reactivo reductor, un ácido de Lewis, y una sulfonamida quiral soportada por polímero;

(v) por medio de reducción asimétrica mediada por levadura u hongo en presencia de una levadura u hongo; o

(vi) por medio de hidrosililación en presencia de un silano y (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando;

para formar una hidroxilsulfona de Fórmula (VI):



o un isotópologo de la misma; y

(b) convertir la hidroxilsulfona de Fórmula (VI), o un isotópologo de la misma, en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal o isotópologo de la misma.

9. El proceso de la reivindicación 8, en el que en la etapa (a):

en el método (a)(i):

(A) el catalizador metálico en la etapa (a) contiene rutenio, o el catalizador metálico en la etapa (a) es $\text{RuCl}(p\text{-cimeno})$;

5 (B) el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando en la etapa (a) es $(S)\text{-Ru}(\text{OAc})_2(\text{BINAP})$, $(S)\text{-Ru}(\text{OAc})_2(\text{DM-SEGPPOS})$, $\text{RuCl}(p\text{-cimeno})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-(DM-SEGPPOS)}][(R,R)\text{-(DPEN)}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-(Phanephos)}][(S,S)\text{-(DPEN)}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-DM-BINAP}][(R,R)\text{-(DPEN)}]$, o un estereoisómero de los mismos;

(C) el complejo quiral de catalizador metálico/ligando en la etapa (a) es $\text{RuCl}(p\text{-cimeno})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$;

(D) la carga de catalizador en la etapa (a) es de entre un 0,05 %mol y 5 %mol;

10 (E) la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico en la etapa (a) es de 3:1 a 1:1;

(F) la presión de hidrógeno en la etapa (a) es de entre 103,42 kPa manométricos (15 psig) y 3,1 MPa manométricos (450 psig);

15 (G) el disolvente en la etapa (a) es acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, o mezclas de los mismos, o el disolvente en la etapa (a) es isopropanol;

(H) la temperatura de reacción en la etapa (a) es 50 °C; o

(I) la etapa (a) se da en presencia de un aditivo, en el que el aditivo es una amina, piridina, N-óxido de piridina, imidazol, alcóxido, haluro, o una combinación de los mismos, o el aditivo es t-BuOK;

20 en el método (a)(ii):

(A) el catalizador metálico en la etapa (a) contiene rutenio, o el catalizador metálico en la etapa (a) es $\text{RuCl}(p\text{-cimeno})$;

25 (B) el ligando quiral o complejo quiral de catalizador metálico/ligando en la etapa (a) es $(S)\text{-Ru}(\text{OAc})_2(\text{BINAP})$, $(S)\text{-Ru}(\text{OAc})_2(\text{DM-SEGPPOS})$, $\text{RuCl}(p\text{-cimeno})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-(DM-SEGPPOS)}][(R,R)\text{-(DPEN)}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-(Phanephos)}][(S,S)\text{-(DPEN)}]$, $\text{RuCl}_2[(R)\text{-DM-BINAP}][(R,R)\text{-(DPEN)}]$, o un estereoisómero de los mismos;

(C) el complejo quiral de catalizador metálico/ligando en la etapa (a) es $\text{RuCl}(p\text{-cimeno})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$;

(D) la carga de catalizador en la etapa (a) es de entre un 0,05 %mol y 5 %mol;

(E) la proporción molar del ligando quiral respecto del catalizador metálico en la etapa (a) es de 3:1 a 1:1;

(F) el reactivo de transferencia en la etapa (a) es el complejo ácido fórmico-trietilamina;

30 (G) el disolvente en la etapa (a) es acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, o mezclas de los mismos, o el disolvente en la etapa (a) es acetonitrilo; o

(H) la temperatura de reacción en la etapa (a) es de entre 20 °C y 25 °C;

35 en el método (a)(iii):

(A) en la etapa (a), el reactivo de borano es el complejo N-etil-N-isopropilnilina-borano;

(B) en la etapa (a), la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo de borano es de 3:1 a 1:3;

(C) en la etapa (a), la oxazaborolidina quiral es CBS-oxazaborolidina;

40 (D) en la etapa (a), la carga de oxazaborolidina quiral es de entre un 0,025 %mol y 20 %mol;

(E) el disolvente en la etapa (a) es acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, y mezclas de los mismos, o el disolvente en la etapa (a) es tetrahidrofurano; o

45 (F) la temperatura de reacción en la etapa (a) es 25 °C;

en el método (a)(iv):

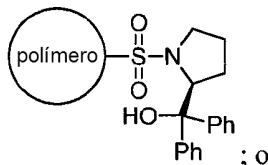
(A) en la etapa (a), el reactivo reductor es NaBH_4 o $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$;

(B) en la etapa (a), la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del reactivo reductor es de 3:1 a 1:3;

5 (C) en la etapa (a), el ácido de Lewis es Me_3SiCl , o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$;

(D) en la etapa (a), la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del ácido de Lewis es de 3:1 a 1:3;

(E) en la etapa (a), la sulfonamida quiral soportada por polímero es un compuesto de la fórmula siguiente:



(F) en la etapa (a), la carga de sulfonamida quiral soportada por polímero es de entre un 1 %mol y 50 %mol;

10 en el método (a)(v):

(A) en la etapa (a), la levadura u hongo es levadura de panadería o *Curvularia lunata*;

en el método (a)(vi):

(A) en la etapa (a), el silano es polimetilhidrosilano, o difenilsilano;

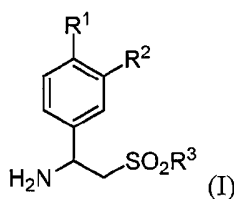
(B) en la etapa (a), la proporción molar del compuesto de Fórmula (V) respecto del silano es de 3:1 a 1:3;

15 (C) en la etapa (a), el catalizador metálico contiene rodio, zinc, o cobre; o

(D) en la etapa (a), la carga de catalizador es de entre un 0,05 %mol y 5 %mol.

10. El proceso de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que en la etapa (b), el grupo hidroxilo de la hidroxisulfona de Fórmula (VI) se sustituye con una azida.

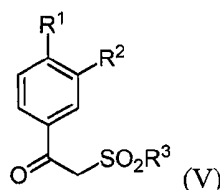
11. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I):



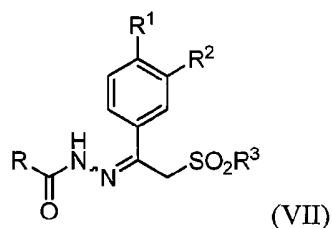
20 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido o sin sustituir, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_{18}$), cicloalcoxi($\text{C}_3\text{-C}_6$), ciano, $-\text{CF}_3$, o cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_{18}$)-alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$), o un isotópologo de los mismos; y R^3 es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), o un isotópologo del mismo;

25 que comprende las etapas de

(a) hacer reaccionar una cetona de Fórmula (V):

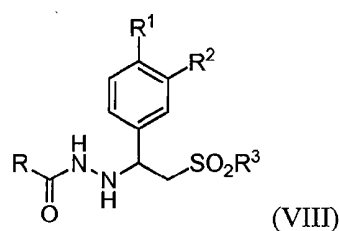


o un isotópologo de la misma, con una N-acil hidrazina para formar un compuesto de Fórmula (VII):



o un isotópologo de la misma, en la que R es hidrógeno; alquilo(C₁-C₆), él mismo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos; o arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, sustituido opcionalmente con uno o más halógenos; o un isotópologo del mismo;

- 5 (b) reducir el compuesto de Fórmula (VII), o un isotópologo del mismo, por medio de hidrogenación en presencia de (1) un catalizador metálico y un ligando quiral, o (2) un complejo quiral de catalizador metálico/ligando para formar un compuesto de Fórmula (VIII):

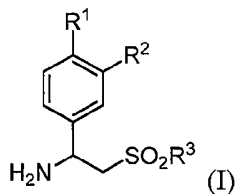


o un isotópologo del mismo; y

- 10 (c) convertir el compuesto de Fórmula (VIII), o un isotópologo del mismo, en la aminosulfona de Fórmula (I), o una sal o isotópologo de la misma.

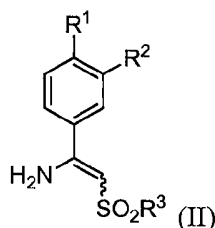
12. El proceso de la reivindicación 11, en el que R es arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, él mismo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, o R es fenilo.

13. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I):



- 15 o una sal, solvato que incluye un hidrato, isotópologo, o polimorfo del mismo, en el que R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcoxi(C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo(C₃-C₁₈), cicloalcoxi(C₃-C₆), ciano, -CF₃, o cicloalquil(C₃-C₁₈)-alcoxi(C₁-C₆), o un isotópologo de los mismos; y R³ es alquilo(C₁-C₆), o un isotópologo del mismo;

- 20 que comprende la etapa de reducir una enamina de Fórmula (II):



o una sal o isotópologo de la misma, por medio de reducción con borano en presencia de un reactivo de borano y un ligando quiral.

14. El proceso de la reivindicación 13, en el que:

- 25 (A) el reactivo de borano es borano-*N,N*-dietilanilina;

(B) la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del reactivo de borano es de 3:1 a 1:3;

(C) el ligando quiral es (1*R*,2*S*)-aminoindanol, o un estereoisómero del mismo;

(D) la proporción molar del compuesto de Fórmula (II) respecto del ligando quiral es de 3:1 a 1:3; o

5 (E) el disolvente es acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, N-metil pirrolidinona, dimetil formamida, sulfóxido de dimetilo, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, isopropanol, 2,2,2-trifluoroetanol, o mezclas de los mismos, o el disolvente es tetrahidrofurano.

15. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que:

(A) R^1 y R^2 son alcoxi(C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, o un isotópologo del mismo, o

10 (B) R^1 es OMe, o un isotópologo del mismo, R^2 es OEt, o un isotópologo del mismo, y R^3 es Me, o un isotópologo del mismo.