

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 903**

51 Int. Cl.:

C07C 205/51 (2006.01)

C07C 205/53 (2006.01)

C07C 205/55 (2006.01)

C07C 231/10 (2006.01)

C07C 269/06 (2006.01)

C07C 271/22 (2006.01)

C07C 275/30 (2006.01)

C07C 335/16 (2006.01)

C07C 335/18 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2004 E 04746819 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 1640361**

54 Título: **Compuestos de urea asimétricos y procedimiento para producir compuestos asimétricos por reacción de adición asimétrica de conjugado usando dichos compuestos como catalizador**

30 Prioridad:

30.06.2003 JP 2003189096

18.12.2003 JP 2003421688

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

16.09.2015

73 Titular/es:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)

27-1, Tokyo Sumitomo Twin Buildings, Shinkawa
2-chome Chuo-ku
Tokyo 104, JP

72 Inventor/es:

TAKEMOTO, YOSHIJI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 545 903 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

Compuestos de urea asimétricos y procedimiento para producir compuestos asimétricos por reacción de adición asimétrica de conjugado usando dichos compuestos como catalizador

Campo Técnico

- 5 La presente invención se refiere a un novedoso compuesto de urea asimétrico útil como catalizador para la síntesis asimétrica. Además, la presente invención se refiere a un método de producción de compuestos asimétricos, el cual comprende una reacción de adición conjugada asimétrica usando el compuesto de urea asimétrico como catalizador.

Antecedentes de la Técnica

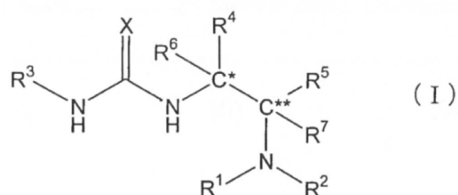
- 10 Los compuestos asimétricos obtenidos por la reacción de adición conjugada asimétrica a olefina deficiente en electrones tales como compuesto de nitroolefina, compuesto de carbonilo α,β -insaturado y similares son útiles como intermediarios para sintetizar aminas, aminoácidos, agentes farmacéuticos, compuestos químicos agrícolas, aditivos alimenticios y similares (por ejemplo, *Journal of the American Chemical Society*, vol. 124, N° 44, p. 13.097-13.105 (2002)), y hasta ahora se ha informado de diversos métodos de producción.
- 15 Sin embargo, muchos de ellos requieren una cantidad estequiométrica de un reactivo asimétrico (*Journal of the American Chemical Society*, vol. 124, N° 39, p. 11.689-11.698 (2002)), y la mayoría de las reacciones de adición conjugada asimétrica catalítica requieren estrictas condiciones de reacción o implican el uso de un catalizador metálico (*Tetrahedron*, vol. 58, N° 29, p. 5.773-5.778 (2002) y *Synlett*, edición especial, p. 879-887 (2001)), lo cual causa coste y funcionamiento ineficiente, así como problemas medioambientales.
- 20 Como reacción de adición conjugada asimétrica catalítica sin usar un catalizador metálico, se ha informado de una reacción Michael a un compuesto de nitroolefina usando L-prolina como catalizador (*Synlett*, vol. 1, p. 26-28 (2002)). Sin embargo, su estereoselectividad era insatisfactoriamente baja.

- Además, se ha informado de una reacción Michael a un compuesto de nitroolefina usando un catalizador asimétrico que consiste en una sal de magnesio y un ligando asimétrico (*Journal of the American Chemical Society*, vol. 121, N° 43, p. 10.215-10.216 (1999)). Este método alcanzó alta estereoselectividad, pero está asociado a limitaciones porque no se puede aplicar a reactivos nucleofílicos voluminosos que tengan carbono terciario etc., y similares.
- 25

Descripción de la Invención

- La presente invención ha sido hecha para resolver los problemas anteriormente mencionados encontrados en las reacciones convencionales de adición conjugada asimétrica y aspira a proporcionar un catalizador asimétrico no metálico capaz de llevar a cabo una reacción de adición conjugada asimétrica altamente estereoselectiva en un alto rendimiento, y un método de producción de un compuesto asimétrico útil como intermediario para sintetizar aminas, aminoácidos, agentes farmacéuticos, compuestos químicos agrícolas, aditivos alimenticios y similares, el cual es más ventajoso que los métodos convencionales, desarrollando una reacción de adición conjugada asimétrica usando el catalizador asimétrico.
- 30
- 35 Para resolver los problemas anteriormente mencionados, los presentes inventores tomaron nota de un compuesto en donde tanto un resto ácido que activa una olefina deficiente en electrones como un resto básico que activa un reactivo nucleofílico están unidos a estructuras ópticamente activas, como catalizador asimétrico no metálico para una reacción de adición conjugada, y estudios intensivos dirigidos. Por consiguiente, encontraron un novedoso compuesto de urea asimétrico, el cual dio como resultado la finalización de la presente invención.
- 40 Por lo tanto, la presente invención proporciona lo siguiente:

- (1) Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

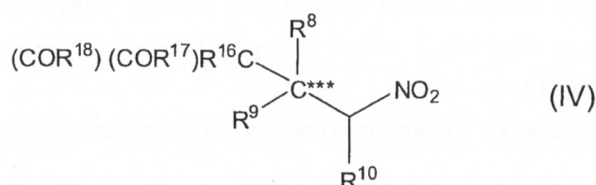
- X es un átomo de azufre;
- 45 C* y C** son cada uno independientemente un carbono asimétrico, y las configuraciones absolutas de C* y C** son ambas configuraciones S o ambas configuraciones R;

R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es metilo, etilo, o isopropilo, o forman isoindolina junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos;

R³ es un grupo fenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionado(s) entre grupo(s) haloalquilo C₁₋₁₂; grupo(s) nitro, grupo(s) ciano y –COOR²⁵ en donde R²⁵ es un grupo alquilo C₁₋₁₂;

- 5 R⁴ y R⁵ forman un ciclohexano junto con los carbonos asimétricos a los que están respectivamente unidos; y R⁶ y R⁷ son cada uno un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.
[más adelante también referido como compuesto de urea asimétrico (I)],
o una sal del mismo.

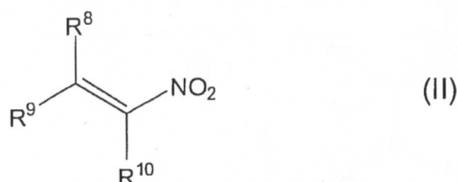
- 10 (2) Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (IV):



o una sal del mismo,

cuyo proceso comprende añadir de manera conjugada un reactivo nucleofílico representado por la fórmula (III):

H–CR¹⁶ (COR¹⁷) (COR¹⁸) (III) a un compuesto representado por la fórmula (II):



- 15 o una sal del mismo, en presencia del compuesto de urea asimétrico (I) o una sal del mismo en donde

C^{***} es un carbono asimétrico;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son

- 20 iguales o diferentes y cada uno es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (3) un grupo arilo C₆₋₂₀-alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (4) un grupo arilo C₆₋₂₀ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- 25 (5) un grupo heteroarilo seleccionado entre (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y (ii) un grupo heterocíclico fusionado del mismo, teniendo opcionalmente cada uno de (i) y (ii) sustituyente(s),
- 30 (6) un hetero átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionado(s) entre
 - (a) un grupo alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 - (b) un grupo arilo C₆₋₂₀-alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 - (c) un grupo arilo C₆₋₂₀ que opcionalmente tiene sustituyente(s), y
 - 35 (d) un grupo heteroarilo seleccionado entre (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y (ii) un grupo heterocíclico fusionado del mismo, teniendo opcionalmente cada uno de (i) y (ii) sustituyente(s), o
 - 40 (7) un grupo que retira electrones, o

R⁹ y R¹⁰ forman, junto con los átomos de carbono a los que están respectivamente unidos,

- 40 (1) un anillo homocíclico C₃₋₇ que opcionalmente tiene sustituyente(s), o
- (2) un heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno y que opcionalmente tiene sustituyente(s), siempre que R⁸ y R⁹ no sean los mismos grupos;

- 45 R¹⁶ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un hetero átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) entre

- (a) un grupo alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 (b) un grupo arilo C₆₋₂₀-alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 (c) un grupo arilo C₆₋₂₀ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 5 (d) un grupo heteroarilo seleccionado entre (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y (ii) un grupo heterocíclico fusionado del mismo, teniendo opcionalmente cada uno de (i) y (ii) sustituyente(s),
 (e) -COOR²⁶ en donde R²⁶ es un grupo alquilo C₁₋₁₂,
 (f) -COR²⁷ en donde R²⁷ es un grupo alquilo C₁₋₁₂, y
 10 (g) -SO₂R²⁸ en donde R²⁸ es un grupo alquilo C₁₋₁₂,
 (4) un grupo alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s), o
 (5) un grupo arilo C₆₋₂₀ que opcionalmente tiene sustituyente(s), y
 R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₂, un grupo alcoxi C₁₋₁₂,
 un grupo mono-alquilamino C₁₋₁₂ o un grupo di-alquilamino C₁₋₁₂; o
 15 R¹⁶ y R¹⁷ opcionalmente forman, junto con los átomos de carbono a los que están respectivamente unidos,
 (1) un anillo homocíclico C₃₋₇ sustituido por oxo, el cual está opcionalmente condensado con un hidrocarbano aromático y opcionalmente tiene sustituyente(s), o
 (2) un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituidos por oxo, el cual está opcionalmente condensado con un hidrocarbano aromático y contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados
 20 entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y opcionalmente tiene sustituyente(s).
- (3) El método del anteriormente mencionado (2), en donde
 R¹⁶ es
 25 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un átomo de halógeno,
 (3) un grupo alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s), o
 (4) un grupo arilo C₆₋₂₀ que opcionalmente tiene sustituyente(s); y
 R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₁₂, un grupo alcoxi C₁₋₁₂,
 un grupo mono-alquilamino C₁₋₁₂ o un grupo di-alquilamino C₁₋₁₂.
- (4) El método de cualquiera de los anteriores (2) o (3),
 en donde
 R⁸ y R¹⁰ son cada uno un átomo de hidrógeno, y
 R⁹ es
 30 (1) un grupo alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 35 (2) un grupo arilo C₆₋₂₀ que opcionalmente tiene sustituyente(s), o
 (3) un grupo heteroarilo seleccionado entre (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y (ii) un grupo heterocíclico fusionado del mismo, teniendo opcionalmente cada uno de (i) y (ii) sustituyente(s).
- (5) El método del anteriormente mencionado (2),
 en donde
 R¹⁶ es
 40 (1) un átomo de hidrógeno,
 45 (2) un grupo alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 (3) un átomo de halógeno, o
 (4) un hetero átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre que
 tiene sustituyente(s) seleccionado(s) entre
 50 (a) un grupo alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 (b) un grupo arilo C₆₋₂₀-alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 (c) un grupo arilo C₆₋₂₀ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 (d) un grupo heteroarilo seleccionado entre (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que
 contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y (ii) un grupo heterocíclico fusionado del mismo,
 teniendo opcionalmente cada uno de (i) y (ii) sustituyente(s),
 55 (e) -COOR²⁶ en donde R²⁶ es un grupo alquilo C₁₋₁₂,
 (f) -COR²⁷ en donde R²⁷ es un grupo alquilo C₁₋₁₂, y
 (g) -SO₂R²⁸ en donde R²⁸ es un grupo alquilo C₁₋₁₂, y
 R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C₁₋₁₂ o un grupo alcoxi C₁₋₁₂.
- (6) El método del anteriormente mencionado (5), en donde R¹⁶ es un átomo de hidrógeno, metilo, un átomo de cloro,
 metoxi o terc-butoxicarbonilamino, y R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno metoxi o etoxi.

(7) El método del anteriormente mencionado (2), en donde R^{16} y R^{17} forman, junto con los átomos de carbono a los que están respectivamente unidos, un anillo homocíclico C_{3-7} sustituido por oxo, el cual está opcionalmente condensado con un hidrocarburo aromático y opcionalmente tiene sustituyente(s).

(8) El método del anteriormente mencionado (7), en donde el anillo homocíclico es 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona,

5 (9) El método de cualquiera de los anteriormente mencionados (2) a (8), el cual se realiza en al menos un disolvente seleccionado entre tolueno y cloruro de metileno.

(10) El método de cualquiera de los anteriormente mencionados (2) a (8), el cual se realiza sin disolvente.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención está descrita a continuación en detalle.

10 Primero, cada símbolo usado en la presente descripción está definido a continuación.

El alquilo usado en la presente invención es lineal cuando está libre de un prefijo (por ejemplo, iso, neo, sec-, terc-, y similares). Por ejemplo, un propilo simple quiere decir propilo lineal.

El "átomo de halógeno" para R^{16} es un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo, y los preferidos son el átomo de cloro y el átomo de bromo.

15 El "grupo alquilo inferior" para R^{17} o R^{18} es un grupo alquilo de cadena ramificada o cadena lineal que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, y por ejemplo, se pueden mencionar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. Los preferidos son metilo, etilo y propilo.

20 El "grupo alcoxi inferior" para R^{17} o R^{18} es un grupo alcoxi en donde el resto alquilo es el "grupo alquilo inferior" anteriormente definido, y, por ejemplo, se pueden mencionar metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, undeciloxi, dodeciloxi y similares. Los preferidos son metoxi y etoxi.

25 El "grupo mono-alquilamino inferior" para R^{17} o R^{18} es un grupo mono-alquilamino en donde el resto alquilo es el "grupo alquilo inferior" anteriormente definido, y, por ejemplo, se pueden mencionar N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino, N-isopropilamino, N-butilamino, N-isobutilamino, N-sec-butilamino, N-terc-butilamino, N-pentilamino, N-isopentilamino, N-neopentilamino, N-hexilamino, N-heptilamino, N-octilamino, N-nonilamino, N-decilamino, N-undecilamino, N-dodecilamino y similares.

30 El "grupo di-alquilamino inferior" para R^{17} o R^{18} es un grupo di-alquilamino en donde los restos alquilo son iguales o diferentes y cada uno es el "grupo alquilo inferior" anteriormente definido, y, por ejemplo, se pueden mencionar N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-dipropilamino, N,N-diisopropilamino, N,N-dibutilamino, N,N-diisobutilamino, N,N-di-sec-butilamino, N,N-di-terc-butilamino, N,N-dipentilamino, N,N-diisopentilamino, N,N-dineopentilamino, N,N-dihexilamino, N,N-diheptilamino, N-metil-N-etilamino, N-metil-N-propilamino, N-metil-N-isopropilamino, N-metil-N-butilamino, N-metil-N-isobutilamino, N-metil-N-sec-butilamino, N-metil-N-terc-butilamino, N-metil-N-pentilamino, N-metil-N-isopentilamino, N-metil-N-neopentilamino, N-metil-N-hexilamino, N-metil-N-heptilamino, N-metil-N-octilamino, N-metil-N-nonilamino, N-metil-N-decilamino, N-metil-N-undecilamino, N-metil-N-dodecilamino y similares.

35 Como "grupo alquilo inferior" del "grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R^8 , R^9 , R^{10} , R^{16} , R^{17} o R^{18} , se pueden mencionar grupos alquilo iguales al "grupo alquilo inferior" anteriormente definido.

40 El grupo alquilo inferior opcionalmente tiene sustituyente(s) en posición(es) sustituible(s), y como tales sustituyente(s), se pueden mencionar un grupo alcoxi inferior (ejemplificado por los anteriormente definidos), un grupo mono-alquilamino inferior (ejemplificado por los anteriormente definidos), un grupo di-alquilamino inferior (ejemplificado por los anteriormente definidos), un átomo de halógeno (ejemplificado por los anteriormente definidos), un grupo nitro, un grupo ciano, $-COOR^{25}$ en donde R^{25} es un grupo alquilo inferior tal como el anteriormente definido, y similares. El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero preferiblemente es de 1 a 3. Cuando es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

45 El "grupo arilo" del "grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R^8 , R^9 , R^{10} o R^{16} es un grupo arilo que tiene 6 a 20 átomos de carbono, y, por ejemplo, se pueden mencionar fenilo, 1- ó 2-naftilo, bifenilo, binaftilo y similares.

50 El grupo arilo opcionalmente tiene sustituyente(s) en posición(es) sustituible(s), y como tal(es) sustituyente(s), se pueden mencionar un grupo alquilo inferior (ejemplificado por los anteriormente definidos), un grupo alcoxi inferior (ejemplificado por los anteriormente definidos), un grupo mono-alquilamino inferior (ejemplificado por los anteriormente definidos), un grupo di-alquilamino inferior (ejemplificado por los anteriormente definidos), un átomo de halógeno (ejemplificado por los anteriormente definidos), un grupo haloalquilo (grupo alquilo inferior sustituido por

uno o más átomos de halógeno, tal como trifluorometilo, etc.), un grupo nitro, un grupo ciano, $-\text{COOR}^{25}$ en donde R^{25} es como anteriormente definido, y similares. El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 1 a 3. Cuando es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

5 El "sustituyente" del "grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R^3 es un grupo haloalquilo, un grupo nitro, un grupo ciano, $-\text{COOR}^{25}$ en donde R^{25} es un grupo alquilo C_{1-12} , más preferiblemente un grupo haloalquilo.

El "grupo aralquilo" del "grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R^8 , R^9 , R^{10} o R^{16} es un grupo aralquilo en donde el "grupo alquilo inferior" anteriormente definido está sustituido por el "grupo arilo" anteriormente definido en posición(es) opcional(es), y, por ejemplo, se pueden mencionar bencilo, 1 o 2-fenitilo, 1-,2- o 3-fenilpropilo, 1- o 2-naftilmetilo, benzhidrido, tritilo y similares.

10 El grupo aralquilo opcionalmente tiene sustituyente(s) en posición(es) sustituible(s), y como tal(es) sustituyente(s) se pueden mencionar los sustituyentes enumerados para el anteriormente mencionado "grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)". El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 1 a 3. Cuando es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

15 Como "grupo heteroarilo" del "grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R^8 , R^9 , R^{10} , por ejemplo, se pueden mencionar un grupo heterocíclico aromático de 5- a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y un grupo heterocíclico fusionado del mismo y similares. Por ejemplo, se pueden mencionar 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 1-,2- o 3-pirrolilo, 1-,2-,4- o 5-imidazolilo, 2-,4- o 5-oxazolilo, 2-,4- o 5-tiazolilo, 1-,3-,4- o 5-pirazolilo, 3-,4- o 5-isoxazolilo, 3-,4- o 5-isotiazolilo, 1,2,4-triazol-1,3,4 o 5-ilo, 1,2,3-triazol-1,2 o 4-ilo, 1H-tetrazol-1 o 5-ilo, 2H-tetrazol-2 o 5-ilo, 2-,3- o 4-piridilo, 2-,4- o 5-pirimidinilo, 1-,2-,3-,4-,5-,6- o 7-indolilo, 2-,3-,4-,5-,6- o 7-benzofurilo, 2-,3-,4-,5-,6- o 7-benzotienilo, 1-,2-,4-,5-,6- o 7-benzimidazolilo, 2-,3-,4-,5-,6-,7- o -8-quinolilo, 1-,3-,4-,5-,6-,7- o 8-isoquinolilo y similares.

25 El grupo heteroarilo opcionalmente tiene sustituyente(s) en posición(es) sustituible(s), y como tales sustituyente(s), se pueden mencionar los sustituyentes enumerados para el anteriormente mencionado "grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)". El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 1 a 3. Cuando es 2 o más, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

El "hetero átomo" del "hetero átomo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R^8 , R^9 , R^{10} es un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

30 Como los sustituyentes que el hetero átomo puede tener, se mencionan el "grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s)", "grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)", "grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" y "grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)".

El "hetero átomo" del "hetero átomo que tiene sustituyente(s)" para R^{16} es un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

35 Como los sustituyentes que el hetero átomo tiene, se mencionan el "grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s)", "grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)", "grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" y "grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)", cada uno anteriormente definido, $-\text{COOR}^{26}$, $-\text{COR}^{27}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$ en donde R^{26} , R^{27} y R^{28} son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo inferior como los anteriormente definidos.

40 El "anillo homocíclico" y "heterociclo" opcionalmente tienen sustituyente(s) en posición(es) sustituible(s), y como tal(es) sustituyente(s), se pueden mencionar los sustituyentes enumerados para el anteriormente mencionado "grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)". El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 1 a 3. Cuando es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

45 El "anillo homocíclico" del "anillo homocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)", el cual R^{16} y R^{17} opcionalmente forman junto con los átomos de carbono a los que están respectivamente unidos, es un anillo homocíclico sustituido por oxo, por ejemplo, una cicloalcanona que tiene 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropanona, ciclobutanona, ciclopentanona, ciclohexanona, cicloheptanona, etc), una cicloalquenona que tiene 4 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclobutenona, ciclopentenona, ciclohexenona, cicloheptenona, etc.). Los preferidos son ciclopropanona, ciclobutanona, ciclopentanona, ciclohexanona, y más preferido es ciclohexanona.

50 El "heterociclo" del "heterociclo que opcionalmente tiene sustituyente(s)", el cual R^{16} y R^{17} opcionalmente forman junto con los átomos de carbono a los que están respectivamente unidos, es un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido por oxo y que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (por ejemplo, tetrahidropiranona, tetrahidrofuranona, pirrolidona, piperidona).

55 El "anillo homocíclico" y "heterociclo" están además opcionalmente condesados con un hidrocarbano aromático (por ejemplo, benceno, naftaleno, bifenilo, binaftilo, etc.).

El “anillo homocíclico” y “heterociclo” opcionalmente tienen sustituyente(s) en posición(es) sustituible(s), y como tal(es) sustituyente(s), se pueden mencionar los sustituyentes enumerados para el anteriormente mencionado “grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)”. El número de sustituyentes no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 1 a 3. Cuando es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

5 En el compuesto (II), como “anillo homocíclico” del “anillo homocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)”, el cual R^9 y R^{10} opcionalmente forman junto con los átomos de carbono a los que están respectivamente unidos, se puede mencionar un anillo homocíclico que tiene el doble enlace en el compuesto (II), por ejemplo, un cicloalqueno que tiene 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, etc.) y similares.

10 En el compuesto (II), como “heterociclo” del “heterociclo que opcionalmente tiene sustituyente(s)”, el cual R^9 y R^{10} opcionalmente forman junto con los átomos de carbono a los que están respectivamente unidos, se puede mencionar un heterociclo de 5 a 10 miembros que tiene doble enlace en el compuesto (II) y que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, (por ejemplo, 5,6-dihidro-2H-pirano, 3,4-dihidro-2H-pirano, 2,3- o 2,5-dihidrofurano, 2- o 3-pirrolidona, 1,2,3,4- o 1,2,3,6-tetrahidropiridina y similares).

El “anillo homocíclico” y “heterociclo” están además opcionalmente condensados con un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, naftaleno, bifenilo, binaftilo, etc.).

20 El “anillo homocíclico” y “heterociclo” opcionalmente tienen sustituyente(s) en posición(es) sustituible(s), y como tal(es) sustituyente(s), se pueden mencionar los sustituyentes enumerados para el anteriormente mencionado “grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)”. El número de sustituyentes no está particularmente limitado pero es preferiblemente de 1 a 3. Cuando es 2 o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

25 En el compuesto (II), el “grupo que retira electrones” para R^8 , R^9 , R^{10} no está particularmente limitado siempre y cuando absorba suficientemente el electrón del doble enlace en el compuesto (II), de manera que se pueda permitir la adición conjugada del reactivo nucleofílico (III) al doble enlace, y, por ejemplo, un grupo nitro, un grupo ciano, - COR^{11} , SO_2R^{12} , $-COOR^{13}$ y $-PO(OR^{14})(OR^{15})$

en donde

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-12} que opcionalmente tiene sustituyentes, un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyentes, un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), o un grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyentes. R^{14} y R^{15} pueden ser iguales o diferentes.

30 Para R^8 , R^9 o R^{10} es preferible un grupo nitro.

El “carbono asimétrico” de C^* , C^{**} o C^{***} cada uno tiene una configuración absoluta independiente, y no está particularmente limitada. Las configuraciones absolutas de C^* y C^{**} en el compuesto de tiourea asimétrico (I) se pueden seleccionar apropiadamente para obtener que el compuesto asimétrico (IV) tenga una configuración deseada.

35 El compuesto de tiourea asimétrico (I), compuesto (II) y compuesto asimétrico (IV) pueden estar en forma de una sal. Como dicha sal, por ejemplo, se pueden mencionar sales de ácido inorgánico (por ejemplo, hidrocloreto, sulfato, nitrato, fosfato, etc.); sales de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, propionato, metanosulfonato, 4-toluenosulfonato, oxalato, maleato, etc.); sales de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.); sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, etc.); sales básicas orgánicas (por ejemplo, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitohexilamina, etc.) y similares.

40 R^4 y R^5 forman ciclohexano junto con los carbonos asimétricos a los que están respectivamente unidos y R^6 y R^7 son cada uno un átomo de hidrógeno. Las configuraciones absolutas de C^* y C^{**} son ambas configuraciones S o ambas configuraciones R.

45 R^1 y R^2 en el compuesto de urea asimétrico (I) son metilo, etilo o isopropilo, o forman isoindolina junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, preferiblemente metilo o isopropilo.

R^3 en el compuesto de urea asimétrico (I) es un grupo fenilo sustituido por grupo(s) haloalquilo, grupo(s) nitro, grupo(s) ciano o $-COOR^{25}$ en donde R^{25} es como anteriormente definido, preferiblemente un grupo fenilo sustituido por grupo(s) haloalquilo, incluso más preferiblemente un grupo fenilo sustituido por trifluorometilo.

50 Puesto que C^{***} en el compuesto (IV) es un carbono asimétrico, R^8 y R^9 en el compuesto (II) no pueden ser simultáneamente el mismo grupo.

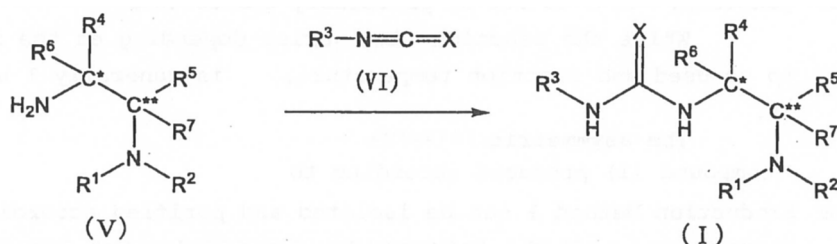
R^8 , R^9 y R^{10} en el compuesto (II) son cada uno preferiblemente un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), más preferiblemente R^8 y R^{10} son

cada uno un átomo de hidrógeno, y R^9 es un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo heteroarilo que opcionalmente tiene sustituyente(s).

En una realización preferible R^{16} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s), un átomo de halógeno o un hetero átomo que tiene sustituyente(s), más preferiblemente un átomo de hidrógeno, metilo, átomo de cloro, metoxi o terc-butoxicarbonilamino, y R^{17} y R^{18} son cada uno un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, más preferiblemente un grupo alcoxi inferior, incluso más preferiblemente metoxi o etoxi. En otro ambiente preferible, R^{16} y R^{17} forman, junto con los átomos de carbono a los que están respectivamente unidos, un anillo homocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s) (el anillo homocíclico está opcionalmente condensado con un hidrocarbano aromático), más preferiblemente 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona.

- 10 El compuesto de tiourea asimétrico (I) de la presente invención se puede producir de acuerdo con el Método 1 de Producción mostrado por el siguiente esquema de reacción.

Método 1 de Producción



en donde cada símbolo es como anteriormente definido.

- 15 Así pues, el compuesto de tiourea asimétrico (I) se puede sintetizar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V) [más adelante también es referido como compuesto (V)] con un compuesto de isocianato o compuesto de isotiocianato representado por la fórmula (VI) [más adelante también es referido como isocianatos (VI)] en un disolvente.

- 20 En el Método 1 de Producción, el orden de adición del compuesto (V) e isocianatos (VI) está particularmente limitado, y se pueden añadir a un disolvente simultáneamente o sucesivamente.

La cantidad de isocianatos (VI) a usar en el Método 1 de Producción es preferiblemente de 0,5 mol a 5 mol, más preferiblemente de 0,9 mol a 1,5 mol, por 1 mol de compuesto (V).

- 25 Como disolvente a usar en el Método 1 de Producción, se puede usar cualquiera siempre y cuando no inhiba la reacción y, por ejemplo, disolventes de halógeno tales como cloruro de metileno, cloroformo, clorobenceno, α,α,α -trifluorotolueno y similares; metil-terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etil acetato, isopropil acetato, terc-butil acetato, tolueno, xileno, acetonitrilo y similares se pueden usar solos o en una mezcla. Cuando se usa un disolvente mezclado, se pueden mezclar a cualquier proporción.

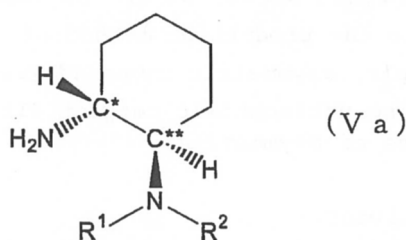
La cantidad de disolvente a usar es generalmente de 1 l a 100 l, más preferiblemente de 10 l a 30 l, por 1 kg de compuesto (V).

- 30 La temperatura de reacción en el Método 1 de Producción es generalmente de -78°C a 100°C , preferiblemente de 0°C a 40°C .

Aunque el tiempo de reacción varíe dependiendo del reactivo a usar y la temperatura de reacción, generalmente es de 1 hr a 10 hr.

- 35 El compuesto de tiourea asimétrico (I) producido de acuerdo con el Método 1 de Producción se puede aislar y purificar de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, el compuesto de urea asimétrico (I) se puede aislar vertiendo una mezcla de reacción en agua para dividir la mezcla, y lavando y concentrando la capa orgánica bajo presión reducida; o concentrando la mezcla de reacción. Después del aislamiento, el producto obtenido se purifica, por ejemplo, mediante, pero no se limita a, cromatografía en columna de gel de sílice.

- 40 El compuesto (V), el cual es un material de partida en el Método 1 de Producción, se puede producir de acuerdo con un método conocido (por ejemplo, un método descrito en *Tetrahedron*, 57, 1.765-1.769 (2001)). Por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (Va), el cual es una forma preferible de la presente invención:

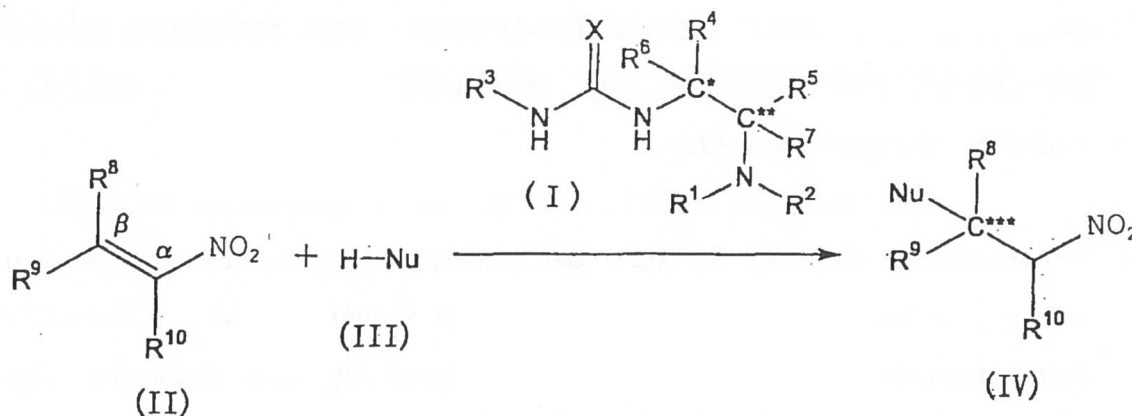


en donde cada símbolo es como anteriormente definido, puede estar producido de acuerdo con un método descrito en *Tetrahedron Letters*, 41, 8.431-8.434 (2000).

5 Los isocianatos (VI), los cuales son el otro material de partida en el Método 1 de Producción, se pueden sintetizar a partir de una amina representada por R^3-NH_2 en donde R^3 es como anteriormente definido de acuerdo con un método conocido (por ejemplo, un método descrito en *Eur. J. Org. Chem.*, 3.004-3.014 (2002)), o también se puede usar un producto comercialmente disponible.

10 Hoy en día, se explica el método de producción del compuesto asimétrico (IV) de la presente invención mediante una reacción de adición conjugada asimétrica (más adelante también es referido simplemente como el método de producción de la presente invención).

El método de producción de la presente invención se muestra mediante el siguiente esquema de reacción:



en donde cada símbolo es como anteriormente definido, Nu es $-CR^{16}(COR^{17})(COR^{18})$.

15 Así pues, de acuerdo con el método de producción de la presente invención, por ejemplo, el compuesto asimétrico (IV) es producido añadiendo de manera conjugada reactivo nucleofílico (III) al compuesto (II) en presencia del compuesto de tiourea asimétrico (I) en un disolvente o sin disolvente.

20 El compuesto asimétrico (IV) producido de acuerdo con el método de producción de la presente invención es ópticamente activo, en donde la pureza óptica no está particularmente limitada. Como exceso de enantiómero medido por análisis quiral por HPLC, generalmente no es menor que 50% e.e., preferiblemente no menor que 90% e.e.

En el método de producción de la presente invención, la adición conjugada quiere decir, en el compuesto (II), una reacción de adición del reactivo nucleofílico (III) a un carbono no unido a NO_2 (es decir, β -carbono) de los carbonos del doble enlace conjugado unido al grupo que retira electrones para NO_2 .

25 En el método de producción de la presente invención, el orden de adición de los reactivos no está particularmente limitado, y el compuesto de tiourea asimétrico (I), compuesto (II) y reactivo nucleofílico (III) se pueden añadir simultáneamente o sucesivamente.

30 La cantidad de compuesto de tiourea asimétrico (I) a usar en el método de producción de la presente invención puede ser una cantidad catalítica y es, por ejemplo, preferiblemente de 0,01 mol a 1,00 mol, más preferiblemente de 0,05 mol a 0,20 mol, por 1 mol de compuesto (II). Cuando la cantidad de compuesto de tiourea asimétrico (I) a usar es menor que este intervalo, la reacción tiende a ser lenta y cuando excede este intervalo, el efecto tiende a ser menor que el comparable a su cantidad de uso, lo cual es económicamente desventajoso.

La cantidad de reactivo nucleofílico (III) a usar en el método de producción de la presente invención es preferiblemente de 1 mol a 10 mol, más preferiblemente de 1,2 mol a 3 mol, por 1 mol de compuesto (II). Cuando la cantidad de reactivo nucleofílico (III) a usar es menor que el intervalo, la reacción tiende a ser incompleta, y cuando excede este intervalo, el efecto tiende a ser menor que el comparable a su cantidad de uso, lo cual es económicamente desventajoso.

5

El método de producción de la presente invención se puede realizar en un disolvente o sin disolvente. El método de producción realizado sin disolvente es económicamente ventajoso porque el disolvente no es necesario, y es industrialmente ventajoso porque se puede aumentar la eficiencia del volumen.

10

Cuando se usa un disolvente para el método de producción de la presente invención, el disolvente puede ser cualquiera siempre y cuando no inhiba la reacción y, por ejemplo, disolventes de halógeno tales como cloruro de metileno, cloroformo, clorobenceno, α,α,α -trifluorotolueno y similares; metil-terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etil acetato, isopropil acetato, terc-butil acetato, tolueno, xileno, acetonitrilo y similares se pueden usar solos o en una mezcla. En vista del rendimiento y la estereoselectividad superior, se usa preferiblemente tolueno o cloruro de metileno.

15

Cuando se usa un disolvente mezclado, se pueden mezclar a cualquier proporción.

La cantidad del disolvente a usar es generalmente de 1 l a 100 l, más preferiblemente de 10 l a 30 l, por 1 kg de compuesto (II).

La temperatura de reacción en el método de producción de la presente invención es generalmente de -78°C a 100°C , preferiblemente de 0°C a 40°C .

20

Aunque el tiempo de reacción varíe dependiendo del reactivo a usar y la temperatura de reacción, generalmente es de 0,1 hr a 100 hr.

El compuesto asimétrico (IV) producido de acuerdo con el método de producción de la presente invención se puede aislar y purificar de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, el compuesto asimétrico (IV) se puede aislar vertiendo una mezcla de reacción en agua para dividir la mezcla, y lavando y concentrando la capa orgánica bajo presión reducida; o concentrando la mezcla de reacción. Después del aislamiento, el producto obtenido se purifica, por ejemplo, mediante, pero no se limita a, cromatografía en columna de gel de sílice.

25

El compuesto de tiourea asimétrico (I) se puede separar fácilmente y recuperar durante el aislamiento y purificación del compuesto asimétrico (IV). Por ejemplo, puesto que la amina básica está presente en el compuesto de tiourea asimétrico (I), el compuesto (I) se puede separar del compuesto asimétrico (IV) durante la extracción al transferir el compuesto (I) en forma de una sal dentro de la capa acuosa mediante el tratamiento de la mezcla con una disolución ácida acuosa (por ejemplo, ácido hidroclicórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, etc.). Después de la neutralización de la disolución acuosa, se extrae con un disolvente orgánico (por ejemplo, etil acetato, tolueno, cloroformo, cloruro de metileno, etc.) para recuperar el compuesto de tiourea asimétrico (I). También se puede separar y recuperar mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

30

35

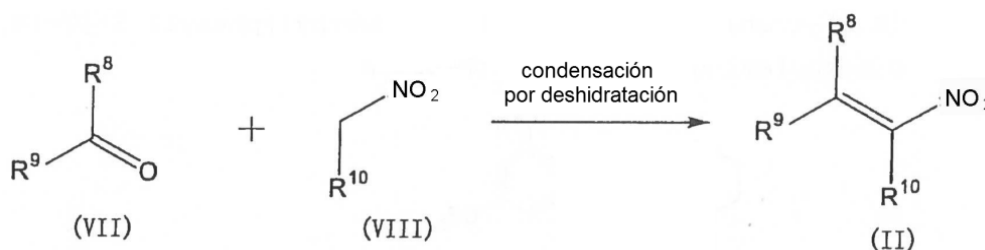
El compuesto de tiourea asimétrico (I) separado y recuperado de esta manera se puede reusar para el método de producción de la presente invención. Así pues, puesto que el compuesto de tiourea asimétrico (I) de la presente invención es no metálico, la degradación de la actividad catalítica como la observada en catalizadores metálicos etc. no se da fácilmente, y el compuesto (I) se puede reusar tantas veces como se desee tras la recuperación, lo cual es económicamente ventajoso.

40

Como compuesto de tiourea asimétrico (I), el cual es un material de partida en el método de producción de la presente invención, por ejemplo, se puede usar uno producido de acuerdo con el Método 1 de Producción anteriormente mencionado.

45

El compuesto (II), el cual es un material de partida en el método de producción de la presente invención, se puede producir de acuerdo con un método conocido, tal como la condensación por deshidratación de un compuesto de carbonilo representado por la siguiente fórmula (VII) y un compuesto de metileno activo representado por la siguiente fórmula (VIII):



en donde cada símbolo es como anteriormente definido.

Como dicha reacción de condensación por deshidratación, se pueden mencionar la reacción Knoevenagel y modificación de este método.

5 Además, los productos comercialmente disponibles se pueden usar para el trans-β-nitrostireno y similares, los cuales son ejemplos preferibles del compuesto (II).

El reactivo nucleofílico (III), el cual es un material de partida en la presente invención, se puede producir de acuerdo con un método conocido, tal como los métodos descritos en *Tetrahedron Letters*, 39, 8.013-8.016 (1998), *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 4.029-4.035 (1988) y similares. Además, se pueden usar productos comercialmente disponibles para el dietil malonato y similares, los cuales son ejemplos preferibles del reactivo nucleofílico (III).

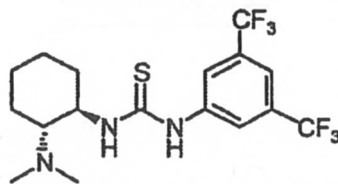
10 El compuesto asimétrico (IV) producido de acuerdo con el método de producción de la presente invención es útil como intermediario para sintetizar aminas, aminoácidos, agentes farmacéuticos, compuestos químicos agrícolas, aditivos alimenticios y similares. Por ejemplo, el etil (R)-3-(3-ciclopentil-4-metoxifenil)-2-etoxicarbonil-4-nitrobutirato, el cual es un ejemplo del compuesto (IV), se puede convertir en (R)-Rolipram (antidepresivo) de acuerdo con un método descrito en *Journal of the American Chemical Society*, vol. 124, N° 44, p. 13.097-13.105 (2002).

15 Ejemplos

La presente invención se explica más específicamente a continuación en referencia a los Ejemplos.

Ejemplo 1A

(R,R)-trans-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(N,N-dimetilamino)ciclohexil]tiourea



20 A una disolución (1,0 ml) de 3,5-bis(trifluorometil)fenilisotiocianato (605 mg, 2,23 mmol) en tetrahidrofurano seco se añadió (R,R)-trans-N,N-dimetil-1,2-diaminociclohexano (317 mg, 2,23 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo/metanol/trietilamina=100/5/1) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (597 mg, rendimiento al 65%).

25 $[\alpha]_D^{16} -32,7$ (c 0,99, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,0 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 4,09 (brs, 1H), 2,54 (brs, 1H), 2,21 (s, 7H), 1,82 (brs, 1H), 1,74 (brs, 1H), 1,63 (brd, J=11,0Hz, 1H), 1,31-1,01 (m, 4H) ppm;

30 ¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 178,6, 142,0, 130,8, 130,5, 130,3, 130,0, 126,5, 124,3, 122,2, 120,9, 120,0, 115,3, 65,0, 55,3, 45,7, 31,6, 24,6, 24,5, 21,0 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3.402, 3.200, 2.942, 2.865, 1.528, 1.469, 1.383, 1.278 cm⁻¹;

MS (FAB⁺) 414 (MH⁺, 100);

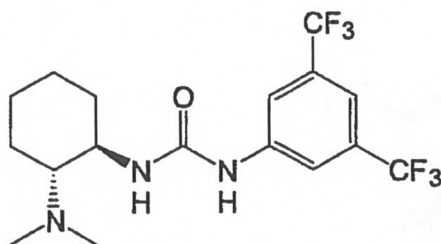
Análisis elemental

Calculado (para C₁₇H₂₁F₆N₃S): C, 49,39; H, 5,12; N, 10,16; F, 27,57.

35 Encontrado: C, 49,36; H, 5,28; N, 10,11; F, 27,71.

Ejemplo 1B

(R,R)-trans-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(N,N-dimetilamino)ciclohexil]urea



A una disolución (0,60 ml) de 3,5-bis(trifluorometil)fenilisocianato (0,26 ml, 1,5 mmol) en benceno seco se añadió (R,R)-trans-N,N-dimetil-1,2-diaminociclohexano (213 mg, 1,5 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH=20/1-7/1) para dar el compuesto del título como un sólido amorfo blanco.

$[\alpha]_D^{25}$ -35,3 (c 0,93, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,21 (d, J=5,5Hz, 1H), 3,35 (ddd, J=15,2, 10,5, 4,3Hz, 1H), 2,28 (dt, J=3,1, 10,2Hz, 1H), 2,18 (brs, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,85-1,66 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,31-0,96 (m, 4H) ppm;

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 154,9, 142,9, 131,3, 131,1, 130,8, 130,5, 126,9, 124,7, 122,5, 120,4, 117,12, 117,09, 113,4, 113,3, 65,6, 50,9, 39,9, 33,2, 24,9, 24,5, 21,4 ppm;

IR (CHCl₃) v 3.424, 3.332, 2.939, 2.864, 2.792, 1.695, 1.549, 1.473 cm⁻¹;

MS (FAB⁺) 398 (MH⁺, 100);

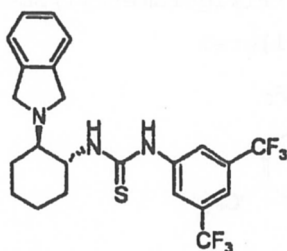
15 Análisis elemental

Calculado (para C₁₇H₂₁F₆N₃S): C, 51,38; H, 5,33; N, 10,57; F, 28,69.

Encontrado: C, 51,30; H, 5,22; N, 10,58; F, 28,46.

Ejemplo 2

(R,R)-trans-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(isoindolin-2-il)ciclohexil]tiourea



De la misma manera que en el Ejemplo 1A excepto que se usó (R,R)-trans-N-[2-(isoindolin-2-il)ciclohexil]amina en lugar de (R,R)-trans-N,N-dimetil-1,2-diaminociclohexano, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento al 21%).

Punto de ebullición: 154-156°C (n-hexano/etil acetato).

$[\alpha]_D^{17}$ -18,1 (c 1,01, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,30 (d, J=7,0Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,24 (dd, J=3,4, 5,2Hz, 2H), 7,18 (dd, J=3,2, 5,3Hz, 2H), 4,31 (brs, 1H), 4,04 (d, J=11,6Hz, 2H), 3,99 (d, J=11,9Hz, 2H), 2,87 (dt, J=2,7, 9,8Hz, 1H), 2,18 (brd, J=8,2Hz, 1H), 1,88 (brd, J=11,6Hz, 1H), 1,76 (brd, J=7,9Hz, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,30 (m, 3H) ppm;

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 184,1, 147,0, 144,9, 135,6, 135,3, 131,6, 129,5, 127,5, 127,3, 126,4, 120,8, 65,6, 60,5, 58,3, 29,0, 28,82, 28,77, 28,1 ppm;

IR (CHCl₃) v 3.402, 2.941, 2.862, 1.539, 1.495, 1.470, 1.382, 1.279, 1.179, 1.140 cm⁻¹;

MS (FAB⁺) 488 (MH⁺, 100);

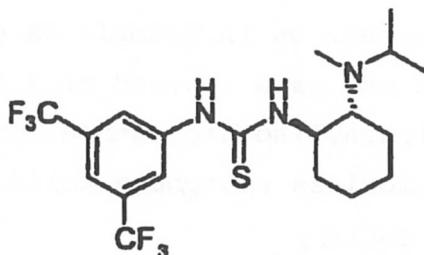
Análisis elemental

Calculado (para C₂₃H₂₃F₆N₃S): C, 56,67; H, 4,76; N, 8,62; F, 23,38.

Encontrado: C, 56,66; H, 4,74; N, 8,46; F, 23,45.

5 Ejemplo 3

(R,R)-trans-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(N-isopropil-N-metilamino)ciclohexil]tiourea



De la misma manera que en el Ejemplo 1A excepto que se usó (R,R)-trans-N-isopropil-N-metil-1,2-diaminociclohexano en lugar de (R,R)-trans-N,N-dimetil-1,2-diaminociclohexano, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (rendimiento al 64%).

$[\alpha]_D^{26} +51,3$ (c 0,98, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,08 (brs, 1H), 2,96-2,78 (m, 1H), 2,62 (brs, 1H), 2,37-2,07 (m, 4H), 1,82 (brd, J=10,7Hz, 1H), 1,71 (brd, J=6,7Hz, 1H), 1,61 (brd, J=7,7Hz, 1H), 1,31-1,07 (m, 4H), 0,98 (d, J=6,1Hz, 6H) ppm;

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 179,2, 142,0, 130,7, 130,5, 130,2, 129,9, 126,6, 124,4, 122,2, 121,4, 120,1, 115,6, 63,6, 55,0, 31,8, 31,3, 25,6, 25,0, 24,5, 21,4, 20,1 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3.402, 2.943, 2.863, 1.496, 1.470, 1.384, 1.279, 1.179, 1.141 cm⁻¹;

MS (FAB⁺) 442 (MH⁺, 100);

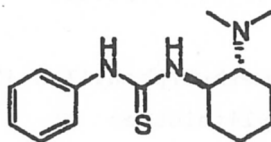
HRMS (FAB⁺)

Calculado (para [C₁₉H₂₆F₆N₃S]⁺): 442,1752;

Encontrado: 442,1743.

Ejemplo 4

(R,R)-trans-1-[2-(N,N-dimetilamino)ciclohexil]-3-feniltiourea



De la misma manera que en el Ejemplo 1A excepto que se usó fenilisotiocianato en lugar de 3,5-bis(trifluorometil)fenilisotiocianato, se obtuvo el compuesto del título obtenido como un sólido amorfo incoloro (rendimiento al 95%).

$[\alpha]_D^{21} -112$ (c 0,98, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 (t, J=7,8Hz, 2H), 7,30-7,14 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 3,86 (brs, 1H), 2,73 (brs, 1H), 2,33 (dt, J=2,9, 11,1Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,93-1,75 (m, 2H), 1,70 (brd, J=13,7Hz, 1H), 1,42-1,28 (m, 1H), 1,28-1,11 (m, 2H), 1,10-0,96 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 179,1, 137,4, 128,9, 125,5, 124,3, 66,0, 55,4, 39,4, 32,4, 24,6, 24,2, 21,0 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3.411, 2.939, 2.864, 2.790, 1.529, 1.500 cm⁻¹;

MS (FAB⁺) 278 (MH⁺, 100);

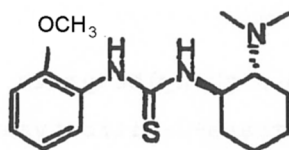
HRMS (FAB⁺)

Calculado (para [C₁₅H₂₄N₃S]⁺): 278,1691;

5 Encontrado: 278,1692.

Ejemplo 5

1-[(R,R)-2-(N,N-dimetilamino)ciclohexil]-3-(2-metoxifenil)tiourea



10 De la misma manera que en el Ejemplo 1A excepto que se usó 2-metoxifenilisotiocianato en lugar de 3,5-bis(trifluorometil)fenilisotiocianato, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (rendimiento al 100%).

[α]_D¹⁹ -116 (c 1,10, CHCl₃);

15 ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,41 (d, J=7,3Hz, 1H), 7,15-6,92 (m, 2H), 6,89-6,69 (m, 2H), 3,79 (brs, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,60 (d, J=10,7Hz, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,83-1,60 (m, 2H), 1,54 (d, J=13,7Hz, 1H), 1,20 (q, J=13,0Hz, 1H), 1,15-0,97 (m, 2H), 0,96-0,81 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 179,5, 151,5, 126,3, 125,0, 124,1, 120,2, 111,1, 66,3, 55,9, 55,3, 39,5, 32,3, 24,8, 24,3, 21,2 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3.406, 2.939, 2.863, 1.600, 1.512 cm⁻¹;

MS (FAB⁺) 308 (MH⁺, 100);

20 HRMS (FAB⁺)

Calculado (para [C₁₆H₂₆N₃OS]⁺): 308,1757;

Encontrado: 308,1790.

Ejemplo Comparativo 1

(R,R)-trans-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil]acetamida

25 De la misma manera que en el Ejemplo 1A excepto que se usó anhídrido acético en lugar de 3,5-bis(trifluorometil)fenilisotiocianato, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro (rendimiento al 87%).

Ejemplo comparativo 2

1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-ciclohexiltiourea

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1A excepto que se usó ciclohexilamina en lugar de (R,R)-trans-N,N-dimetil-1,2-diaminociclohexano, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento al 88%).

Ejemplo 6A

Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

35 A una disolución (0,40 ml) de trans- β -nitrostireno (29,8 mg, 0,20 mmol) y dietil malonato (0,061 ml, 0,40 mmol) en tolueno se añadió, como catalizador asimétrico, (R,R)-trans-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(N,N-dimetilamino)ciclohexil]tiourea (8,2 mg, 0,02 mmol) obtenido en el Ejemplo 1A a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 24 hr, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (disolvente de elución: n-hexano/dietil éter) para dar el compuesto del título como cristales en forma de aguja incoloros (53,3 mg, rendimiento al 86%). El rendimiento y la pureza óptica se muestran

40 en las Tablas 1-3.

Punto de ebullición: 45-47°C (n-hexano/dietil éter)

Condiciones del análisis por HPLC:

columna: CHIRALCEL AD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),

fase móvil: n-hexano/etanol=90/10,

5 índice de flujo: 1,0 ml/min,

detección: $\lambda=254$ nm,

tiempo de retención: (S)-isómero (pico principal); 11,1 min, (R)-isómero; 13,9 min.

$[\alpha]_D^{30}$ -6,00 (c 1,00, CHCl_3);

10 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7,42-7,10 (m, 5H), 4,93 (dd, $J=4,6, 13,1\text{Hz}$, 1H), 4,86 (dd, $J=9,2, 13,1\text{Hz}$, 1H), 4,33-4,15 (m, 3H), 4,00 (q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 3,82 (d, $J=9,5\text{Hz}$, 1H), 1,25 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,03 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 167,4, 166,7, 136,2, 128,8, 128,2, 127,9, 77,6, 62,0, 61,8, 54,9, 42,9, 13,9, 13,6 ppm;

IR (CHCl_3) ν 2.989, 2.938, 1.731, 1.557 cm^{-1} ;

MS (FAB^+) 310 (MH^+ , 100);

15 Análisis elemental

Calculado (para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_6$): C, 58,24; H, 6,19; N, 4,53.

Encontrado: C, 58,43; H, 6,20; N, 4,56.

Ejemplo 6B

Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

20 A una disolución (0,40 ml) de trans- β -nitrostireno (29,8 mg, 0,20 mmol) y dietil malonato (0,061 ml, 0,40 mmol) en tolueno se añadió, como catalizador asimétrico, (R,R)-trans-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(N,N-dimetilamino)ciclohexil]urea (7,9 mg, 0,02 mmol) obtenida en el Ejemplo 1B a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 24 hr, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (disolvente de elución: n-hexano/etil acetato=5/1) para dar el compuesto del título como cristales en forma de aguja incoloros (53,8 mg, 87%, 91% e.e.). El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 1.

25 Ejemplo 7

Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

30 De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se usó 0,20 mmol de dietil malonato, se obtuvo el compuesto del título. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 8

Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto que se usó cloruro de metileno como disolvente en lugar de tolueno, se obtuvo el compuesto del título. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 1.

35 Ejemplo 9

Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto que se usó acetonitrilo como disolvente en lugar de tolueno, se obtuvo el compuesto del título. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 10

40 Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto que se usó tetrahidrofurano como disolvente en lugar de tolueno, se obtuvo el compuesto del título. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Disolvente	Equivalente reactivo nucleofílico	Rendimiento (%)	Pureza óptica (% e.e.)
6A	tolueno	2	86	93
6B	tolueno	2	87	91
7	tolueno	1	60	92
8	cloruro de metileno	1	53	90
9	acetonitrilo	1	47	75
10	tetrahidrofurano	1	29	88

Está claro que el uso de 2 equivalentes del reactivo nucleofílico aumentó el rendimiento. Cuando se usaba tolueno o cloruro de metileno, el rendimiento y la selectividad eran superiores al uso de acetonitrilo o tetrahidrofurano.

Ejemplo 11

5 Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se fijó el tiempo de reacción a 48 hr y se usó (R,R)-trans-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(isoindolin-2-il)ciclohexil]tiourea obtenida en el Ejemplo 2 como catalizador asimétrico, se obtuvo el compuesto del título. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo 12

10 Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se fijó el tiempo de reacción a 48 hr y se usó (R,R)-trans-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(N-isopropil-N-metilamino)ciclohexil]tiourea obtenida en el Ejemplo 3. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo 13

15 Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se fijó el tiempo de reacción a 48 hr y se usó (R,R)-trans-1-[2-(N,N-dimetilamino)ciclohexil]-3-feniltiourea obtenida en el Ejemplo 4 como catalizador asimétrico, se obtuvo el compuesto del título. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo 14

20 Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se fijó el tiempo de reacción a 48 hr y se usó 1-[(R,R)-2-(N,N-dimetilamino)ciclohexil]-3-(2-metoxifenil)tiourea obtenida en el Ejemplo 5 como catalizador asimétrico, se obtuvo el compuesto del título. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo Comparativo 3

25 Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se usó trietilamina en lugar del catalizador asimétrico, se obtuvo el compuesto del título. El rendimiento se muestra en la Tabla 2.

Ejemplo Comparativo 4

Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

30 De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se usó (R,R)-trans-N-[2-(N',N'-dimetilamino)ciclohexil]acetamida obtenida en el Ejemplo Comparativo 1 como catalizador asimétrico, se obtuvo el compuesto del título. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo Comparativo 5

Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

35 De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se usaron 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-ciclohexiltiourea obtenida en el Ejemplo Comparativo 2 y 0,1 equivalente de trietilamina en lugar del catalizador asimétrico, se obtuvo el compuesto del título. El rendimiento se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	Catalizador asimétrico	Tiempo de reacción (hr)	Rendimiento (%)	Pureza óptica (% e.e.)
6A	Ejemplo 1A	24	86	93
11	Ejemplo 2	48	29	91
12	Ejemplo 3	48	76	87
13	Ejemplo 4	48	58	80
14	Ejemplo 5	48	40	52
Ejemplo Comparativo 3	TEA	24	17	-
Ejemplo Comparativo 4	Ejemplo Comparativo 1	24	14	35
Ejemplo Comparativo 5	Ejemplo Comparativo 2 +TEA	24	57	-

La introducción de sustituyentes voluminosos en R¹ y R² del compuesto de urea asimétrico (I) tiende a dar como resultado un rendimiento disminuido. Cuando R³ es un fenilo sustituido, el uso de un compuesto en donde el fenilo está sustituido por metoxi, lo cual es un donativo de electrones, tendió a dar como resultado rendimiento y estereoselectividad disminuidos.

Un catalizador que tenía un resto de amina o resto de tiourea solo causó un notable descenso en el rendimiento, y cuando se añadieron simultáneamente un catalizador que tenía un resto de amina solo y un catalizador que tenía resto de tiourea solo, se mejoró el rendimiento pero solamente a un nivel no comparable al Ejemplo 6A y Ejemplo 6B.

10 Ejemplo 15

Etil (S)-3-(2,6-dimetoxifenil)-2-etoxicarbonil-4-nitrobutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se fijó el tiempo de reacción a 72 hr y se usó trans-2,6-dimetoxi- β -nitrostireno en lugar de trans- β -nitrostireno, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 3.

15 Condiciones del análisis por HPLC:

columna: CHIRALCEL AD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),
fase móvil: n-hexano/2-propanol=95/5,
índice de flujo: 1,0 ml/min,
detección: λ =254 nm,

20 tiempo de retención: (S)-isómero (pico principal); 12,8 min, (R)-isómero; 15,7 min.

$[\alpha]_D^{24}$ -11,4 (c 1,03, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,18 (t, J=8,4Hz, 1H), 6,52 (d, J=8,2Hz, 2H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,93 (dd, J=12,1, 9,0Hz, 1H), 4,85 (dd, J=12,1, 4,7Hz, 1H), 4,32-4,15 (m, 3H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 1,29 (t, J=7,2Hz, 3H), 0,95 (t, J=7,0Hz, 3H) ppm;

25 ¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 168,4, 167,3, 158,9, 129,6, 112,5, 104,3, 76,6, 61,8, 61,2, 52,8, 52,5, 33,2, 13,9 13,5 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3.030, 2.985, 2.842, 1.730, 1.555 cm⁻¹;

MS (EI⁺) 369 (M⁺), 249 (MH⁺, 100);

Análisis elemental

30 Calculado (para C₁₇H₂₃NO₈): C, 55,28; H, 6,28; N, 3,79.

Encontrado: C, 55,31; H, 6,13; N, 3,55.

Ejemplo 16

Etil (S)-2-etoxicarbonil-3-(1-fluorofenil)-4-nitrobutirato

35 De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se fijó el tiempo de reacción a 12 hr y se usó trans-4-fluoro- β -nitrostireno en lugar de trans- β -nitrostireno, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 3.

Condiciones del análisis por HPLC:

columna: CHIRALCEL AD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),

fase móvil: n-hexano/etanol=90/10,

índice de flujo: 1,0 ml/min,

detección: $\lambda=254$ nm,

tiempo de retención: (S)-isómero (pico principal); 16,3 min, (R)-isómero; 23,9 min.

5

$[\alpha]_D^{28}$ -7,20 (c 1,00, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,28-7,18 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 2H), 4,91 (dd, J=13,1, 4,6Hz, 1H), 4,83 (dd, J=13,1, 9,5Hz, 1H), 4,30-4,15 (m, 3H), 4,03 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,78 (d, J=9,2Hz, 1H), 1,27 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,08 (t, J=7,0Hz, 3H) ppm;

10

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 167,4, 166,8, 163,6, 161,6, 132,02, 131,99, 129,9, 129,8, 116,0, 115,9, 77,6, 62,2, 61,9, 54,9, 42,2, 13,9, 13,7 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3.031, 2.987, 1.733, 1.558 cm⁻¹;

MS (EI⁺) 327 (M⁺), 207 (100);

15 Análisis elemental

Calculado (para C₁₅H₁₈FNO₆): C, 55,04; H, 5,54; N, 4,28; F, 5,80.

Encontrado: C, 55,24; H, 5,46; N, 4,15; F, 5,67.

Ejemplo 17

Etil 2-etoxicarbonil-3-(1-naftil)-4-nitrobutirato

20 De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se usó trans-1-(2-nitrovinil)naftaleno en lugar de trans- β -nitrostireno, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 3. La configuración absoluta del compuesto obtenido no fue identificada.

Condiciones del análisis por HPLC:

columna: CHIRALCEL OD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),

fase móvil: n-hexano/2-propanol=90/10,

índice de flujo: 1,0 ml/min,

detección: $\lambda=254$ nm,

tiempo de retención: isómero (pico principal); 14,6 min, isómero; 16,7 min.

25

$[\alpha]_D^{32}$ +1,60 (c 1,14, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,19, (d, J=8,6Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,79 (d, J=7,3Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,52 (t, J=7,5Hz, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 5,29-5,18 (m, 1H), 5,18-5,10 (m, 1H), 5,06 (dd, J=4,7, 13,3Hz, 1H), 4,28-4,12 (m, 2H), 4,07 (d, J=8,6Hz, 1H), 4,01-3,88 (m, 2H), 1,23 (t, J=7,2 Hz, 3H), 0,93 (t, J=7,0Hz, 3H) ppm;

30

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 167,7, 167,0, 134,1, 132,4, 131,1, 129,2, 128,9, 127,0, 126,1, 125,1, 124,3, 122,4, 77,0, 62,0, 61,9, 54,7, 36,7, 13,8, 13,5 ppm;

35 IR (CHCl₃) ν 3.025, 2.987, 1.732, 1.557 cm⁻¹;

MS (EI⁺) 359 (M⁺), 152 (100);

Análisis elemental

Calculado (para C₁₉H₂₁NO₆): C, 63,50; H, 5,89; N, 3,90.

Encontrado: C, 63,58; H, 5,96; N, 3,76.

40 Ejemplo 18

Etil 2-etoxicarbonil-4-nitro-3-(2-tienil)butirato

De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se fijó el tiempo de reacción a 48 hr y se usó trans-2-(2-nitrovinil)tiofeno en lugar de trans- β -nitrostireno, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 3. La configuración absoluta del compuesto obtenido no fue identificada.

45

Condiciones del análisis por HPLC:

columna: CHIRALCEL AD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),

fase móvil: n-hexano/2-propanol=90/10,

índice de flujo: 1,0 ml/min,

detección: $\lambda=254$ nm,

tiempo de retención: isómero (pico principal); 12,0 min, isómero; 21,9 min.

$[\alpha]_D^{32} +4,28$ (c 0,90, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (d, $J=4,9\text{Hz}$, 1H), 7,01-6,85 (m, 2H), 5,01-4,81 (m, 2H), 4,62-4,47 (m, 1H), 4,30-4,16 (m, 2H), 4,12 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 3,87 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 1,27 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,15 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H) ppm;

10 $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 167,3, 166,8, 138,6, 127,0, 126,8, 125,6, 78,0, 62,2, 62,1, 55,5, 38,3, 13,9, 13,7 ppm;

IR (CHCl_3) ν 3.031, 2.988, 1.733, 1.558 cm^{-1} ;

MS (EI^+) 315 (M^+), 195 (100);

Análisis elemental

15 Calculado (para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$): C, 49,51; H, 5,43; N, 4,44.

Encontrado: C, 49,67; H, 5,43; N, 4,23.

Ejemplo 19

Etil (S)-2-etoxicarbonil-3-(nitrometil)octanoato

20 De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se fijó el tiempo de reacción a 48 hr y se usó trans-1-nitro-1-hepteno en lugar de trans- β -nitrostireno, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 3.

Condiciones del análisis por HPLC:

columna: CHIRALCEL OD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),

fase móvil: n-hexano/2-propanol=98/2,

25 índice de flujo: 0,5 ml/min,

detección: $\lambda=210$ nm,

tiempo de retención: (S)-isómero (pico principal); 12,7 min, (R)-isómero; 16,3 min.

$[\alpha]_D^{30} -4,87$ (c 1,00, CHCl_3);

30 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 4,71 (dd, $J=13,4, 4,9\text{Hz}$, 1H), 4,54 (dd, $J=13,3, 6,9\text{Hz}$, 1H), 4,30-4,10 (m, 4H), 3,63 (d, $J=5,8\text{Hz}$, 1H), 3,02-2,76 (m, 1H), 1,51-1,42 (m, 2H), 1,53-1,19 (m, 12H), 0,88 (t, $J=6,9\text{Hz}$, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 168,1, 167,9, 76,7, 61,9, 61,7, 52,6, 36,9, 31,4, 29,9, 26,2, 22,3, 14,0, 13,9, 13,8 ppm;

IR (CHCl_3) ν 3.030, 2.960, 2.932, 2.865, 1.730, 1.553 cm^{-1} ;

MS (FAB^+) 304 (MH^+ , 100);

35 HRMS (FAB^+)

Calculado (para $[\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_6]^+$): 304,1760.

Encontrado: 304,1762.

Ejemplo 20

Etil (S)-2-etoxicarbonil-5-metil-3-(nitrometil)hexanoato

40 De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se fijó el tiempo de reacción a 48 hr y se usó trans-4-metil-1-nitro-1-penteno en lugar de trans- β -nitrostireno, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 3.

Condiciones del análisis por HPLC:

columna: CHIRALCEL OD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),

45 fase móvil: n-hexano/2-propanol=98/2,

índice de flujo: 0,5 ml/min,
detección: $\lambda=210$ nm,
tiempo de retención: (R)-isómero; 12,1 min, (S)-isómero (pico principal); 16,2 min.

$[\alpha]_D^{24} -6,92$ (c 1,04, CHCl_3);

5 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 4,71 (dd, $J=13,3$, 5,0Hz, 1H), 4,53 (dd, $J=13,3$, 6,6Hz, 1H), 4,31-4,14 (m, 4H), 3,62 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,07-2,82 (m, 1H), 1,73-1,57 (m, 1H), 1,36-1,25 (m, 8H), 0,95-0,89 (m, 6H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 168,0, 167,9, 76,8, 61,8, 61,7, 52,6, 38,9, 34,8, 25,0, 22,3, 22,1, 13,93, 13,90 ppm;

IR (CHCl_3) ν 3.030, 2.962, 2.873, 1.730, 1.553 cm^{-1} ;

MS (EI^+) 290 (MH^+), 160 (100);

10 Análisis elemental

Calculado (para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_6$): C, 53,97; H, 8,01; N, 4,84.

Encontrado: C, 54,20; H, 7,95; N, 4,85.

Tabla 3

Ejemplo	Compuesto (II)				Tiempo de reacción (hr)	Rendimiento (%)	Pureza óptica (% e.e.)
	EWG	R^8	R^{10}	R^9			
6A	NO_2	H	H	Ph	24	86	93
15	NO_2	H	H	2,6-(OMe) $_2$ Ph	72	87	93
16	NO_2	H	H	4-F-Ph	12	87	92
17	NO_2	H	H	1-naftilo	24	95	92 ¹⁾
18	NO_2	H	H	2-tienilo	48	74	90 ¹⁾
19	NO_2	H	H	n-pentilo	48	78	81
20	NO_2	H	H	isobutilo	48	88	81

1) configuración absoluta: no identificada

15 Ejemplo 21

Metil 2-metoxicarbonil-2-metil-4-nitro-3-fenilbutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se fijó el tiempo de reacción a 36 hr y se usó dimetil metilmalonato en lugar de dietil malonato, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento al 82%, pureza óptica 93% e.e. Punto de ebullición: 130-132°C (n-hexano/etil acetato). La configuración absoluta del compuesto obtenido no fue identificada.

20

Condiciones del análisis por HPLC:

columna: CHIRALCEL OD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),

fase móvil: n-hexano/2-propanol=90/10,

índice de flujo: 1,0 ml/min,

25 detección: $\lambda=254$ nm,

tiempo de retención: (R)-isómero; 8,9 min, (S)-isómero (pico principal); 13,9 min.

$[\alpha]_D^{32} +32,3$ (c 1,06, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7,39-7,23 (m, 3H), 7,21-7,09 (m, 2H), 5,12-4,95 (m, 2H), 4,18 (dd, $J=9,9$, 4,4Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,35 (s, 3H) ppm;

30 $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 171,4, 170,8, 135,0, 129,0, 128,8, 128,5, 77,5, 56,7, 53,0, 52,8, 48,3, 20,2 ppm;

IR (CHCl_3) ν 3.032, 2.955, 1.735, 1.557 cm^{-1} ;

MS (EI^+) 295 (M^+), 189 (100);

MS (FAB^+) 310 (MH^+ , 100);

Análisis elemental

35 Calculado (para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6$): C, 56,94; H, 5,80; N, 4,74.

Encontrado: C, 56,92; H, 5,82; N, 4,64.

Ejemplo 22

Etil (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato (sin disolvente)

5 A una mezcla de trans- β -nitrostireno (149 mg, 1,0 mmol) y dietil malonato (0,304 ml, 2,0 mmol) se añadió, como catalizador asimétrico, (R,R)-trans-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(N,N-dimetilamino)ciclohexil]tiourea (20,7 mg, 0,05 mmol), obtenida en el Ejemplo 1A a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 12 hr, se purificó la mezcla de reacción mediante TLC preparativa (disolvente de elución: n-hexano/dietil éter) para dar el compuesto del título como cristales en forma de aguja incoloros (257 mg, rendimiento al 83 %, pureza óptica al 88%).

Ejemplo 23

10 Metil (R)-2-metoxi-2-metoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se usó dimetil metoximalonato en lugar de dietil malonato, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 4.

15 Condiciones del análisis por HPLC:
columna: CHIRALCEL OD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),
fase móvil: n-hexano/2-propanol=90/10,
índice de flujo: 0,5 ml/min,
detección: $\lambda=210$ nm,
tiempo de retención: (R)-isómero (pico principal); 16,3 min, (S)-isómero; 21,0 min.

20 $[\alpha]_D^{28}$ -4,69 (c 1,13, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,18 (m, 5H), 5,24 (dd, J=13,7, 3,4Hz, 2H), 4,84 (dd, J=10,1, 13,7Hz, 1H), 4,28 (dd, J=9,9, 3,5Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 168,0, 167,4, 135,1, 129,4, 128,5, 128,4, 86,0, 76,8, 56,0, 52,9, 52,2, 48,8 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3.032, 2.954, 1.742, 1.556 cm⁻¹;

25 MS (FAB⁺) 311 (MH⁺), 104 (100);

Análisis elemental

Calculado (para C₁₄H₁₇NO₇): C, 54,02; H, 5,50; N, 4,50.

Encontrado: C, 54,18; H, 5,49; N, 4,43.

Ejemplo 24

30 Metil (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-metoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se usó dimetil terc-butoxicarbonilaminomalonato en lugar de dietil malonato, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 4.

35 Condiciones del análisis por HPLC:
columna: CHIRALCEL AD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),
fase móvil: n-hexano/2-propanol=90/10,
índice de flujo: 1,0 ml/min,
detección: $\lambda=210$ nm,
tiempo de retención: (R)-isómero (pico principal); 11,5 min, (S)-isómero; 17,5 min.

40 $[\alpha]_D^{24}$ +27,1 (c 0,94, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,17 (m, 5H), 5,94 (s, 1H), 5,50 (dd, J=13,1, 2,4Hz, 1H), 4,72 (t, J=12,5Hz, 1H), 4,62 (dd, J=11,9, 2,8Hz, 1H), 4,34-4,21 (m, 2H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,19 (t, J=7,2Hz, 3H) ppm;

45 ¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 166,4, 166,3, 154,8, 134,1, 129,0, 128,7, 128,7, 81,2, 77,0, 67,5, 63,4, 62,7, 48,2, 28,1, 13,8, 13,7 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3.396, 3.027, 2.985, 1.743, 1.715, 1.555, 1.485 cm⁻¹;

MS (FAB⁺) 425 (MH⁺), 325 (100);

HRMS (FAB⁺)

Calculado (para [C₂₀H₂₉N₂O₈]⁺): 424,1846;

Encontrado: 425,1932.

5 Ejemplo 25

Metil (R)-2-cloro-2-metoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato

De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se usó dimetil cloromalonato en lugar de dietil malonato, se obtuvo el compuesto del título como cristales en forma de aguja incoloros. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 4. Punto de ebullición: 175-177°C (n-hexano/etil acetato).

10 Condiciones del análisis por HPLC:

columna: CHIRALCEL OD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),

fase móvil: n-hexano/2-propanol=90/10,

índice de flujo: 0,5 ml/min,

detección: λ=210 nm,

15 tiempo de retención: (R)-isómero (pico principal); 18,6 min, (S)-isómero; 23,3 min.

[α]_D²⁰ -6,16 (c 0,85, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,25 (m, 3H), 5,21 (dd, J=13,4, 3,3Hz, 1H), 5,00 (dd, J=13,4, 10,4Hz, 1H), 4,63 (dd, J=10,5, 3,2Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 165,7, 164,5, 133,3, 129,4, 129,0, 128,6, 76,6, 72,3, 54,6, 54,3, 48,2 ppm;

20 IR (CHCl₃) ν 3.029, 2.957, 1.750, 1.560 cm⁻¹;

MS (FAB⁺) 316 (MH⁺), 154 (100);

Análisis elemental

Calculado (para C₁₃H₁₄ClNO₆): C, 49,46; H, 4,47; N, 4,44.

Encontrado: C, 49,46; H, 4,44; N, 4,41.

25 Ejemplo 26

Metil 2-(2'-nitro-1'-feniletíl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato

De la misma manera que en el Ejemplo 6A excepto que se usó metil 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato en lugar de dietil malonato, se obtuvo el compuesto del título (mezcla de diastereómero)(90% d.e., pureza óptica del diastereómero principal: 90% e.e., rendimiento al 97%). La mezcla de diastereómero obtenida se recrystalizó a partir de n-hexano/etil acetato para dar el diastereómero principal del compuesto del título como cristales en lámina incoloros. El rendimiento y la pureza óptica se muestran en la Tabla 4. Punto de ebullición: 101-103°C (n-hexano/etil acetato). La configuración absoluta del compuesto obtenido no fue identificada.

30 Condiciones del análisis por HPLC:

columna: CHIRALCEL OD (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),

35 fase móvil: n-hexano/2-propanol=90/10,

índice de flujo: 0,5 ml/min,

detección: λ=254 nm,

tiempo de retención: isómero (pico principal); 27,9 min, isómero; 46,7 min.

[α]_D²⁰ +51,0 (c 0,75, CHCl₃);

40 ¹H-NMR (500MHz, CHCl₃) δ 8,03 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,5Hz, 1H), 7,41-7,23 (m, 6H), 7,19 (d, J=7,6Hz, 1H), 5,15 (dd, J=13,5, 3,5Hz, 1H), 5,05 (dd, J=13,5, 10,5Hz, 1H), 4,20 (dd, J=10,5, 3,5Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 194,3, 170,3, 142,5, 135,9, 134,1, 131,6, 129,9, 128,8, 128,7, 128,5, 128,3, 127,1, 77,8, 59,7, 52,7, 47,1, 30,7, 25,5 ppm;

45 IR (CHCl₃) ν 3.031, 2.954, 1.736, 1.687, 1.601 cm⁻¹;

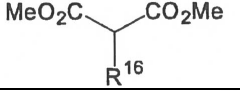
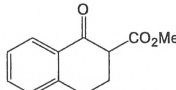
MS (FAB⁺) 354 (MH⁺), 189 (100);

Análisis elemental

Calculado (para C₂₀H₁₉ClNO₅): C, 67,98; H, 5,42; N, 3,96.

Encontrado: C, 67,79; H, 5,43; N, 3,95.

5 Tabla 4

Ejemplo	Reactivo nucleofílico (III)		Rendimiento (%)	Pureza óptica (% e.e.)
		R ¹⁶		
23		OMe	89	94
24		NHCO ₂ t-Bu	81	92
25		Cl	100	99 ¹⁾
26			97 ²⁾	90 ³⁾⁴⁾

- 1) después de recristalización
- 2) mezcla de diastereómero (90% d.e.)
- 3) diastereómero principal
- 4) configuración absoluta: no identificada

10 **Aplicación Industrial**

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un novedoso compuesto de urea asimétrico (I), el cual es un catalizador asimétrico no metálico que permite una reacción de adición conjugada asimétrica en un alto rendimiento y con alta estereoselectividad, y usando este compuesto para una reacción de adición conjugada asimétrica, se proporciona un método de producción ventajoso de un compuesto asimétrico [compuesto asimétrico (IV)].

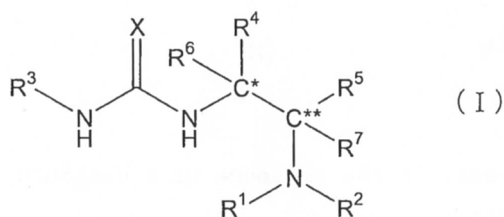
- 15 Puesto que el compuesto de urea asimétrico (I) de la presente invención es no metálico y no requiere tratamientos de líquido sobrante metálico y similar, es un catalizador respetuoso con el medioambiente. Además, puesto que es no metálico, el compuesto se puede recuperar y reusar fácilmente.

Puesto que el método de producción de la presente invención es aplicable a reactivos nucleofílicos voluminosos tales como carbono terciario y similar, el método permite un amplio intervalo de aplicación.

- 20 Además, puesto que las condiciones de reacción son moderadas y el método también se puede realizar sin disolvente, es un método altamente práctico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

X es un átomo de azufre;

C* y C** son cada uno independientemente un carbono asimétrico, y las configuraciones absolutas de C* y C** son ambas configuraciones S o ambas configuraciones R;

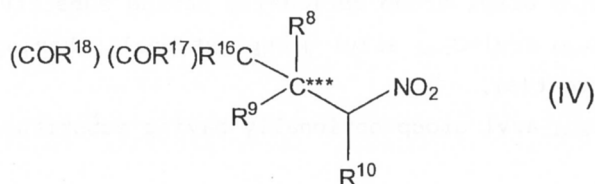
R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es metilo, etilo, o isopropilo, o forman isoindolina junto con el átomo de carbono al que están unidos;

R³ es un grupo fenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionado(s) entre grupo(s) haloalquilo C₁₋₁₂, grupo(s) nitro, grupo(s) ciano y -COOR²⁵ en donde R²⁵ es un grupo alquilo C₁₋₁₂;

R⁴ y R⁵ forman un ciclohexano junto con los carbonos asimétricos a los que están respectivamente unidos;

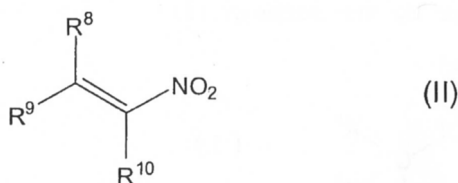
y R⁶ y R⁷ son cada uno un átomo de hidrógeno, o una sal del mismo.

2. Un método de producción de un compuesto representado por la fórmula (IV):



o una sal del mismo,

cuyo proceso comprende añadir de manera conjugada un reactivo nucleofílico representado por la fórmula (III): H-CR¹⁶(COR¹⁷)(COR¹⁸), a un compuesto representado por la fórmula (II):



o una sal del mismo, en presencia de un compuesto o una sal del mismo de la reivindicación 1 en donde

C*** es un carbono asimétrico;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y cada uno es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (3) un grupo arilo C₆₋₂₀-alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (4) un grupo arilo C₆₋₂₀ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (5) un grupo heteroarilo seleccionado entre (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y (ii) un grupo heterocíclico fusionado del mismo, teniendo opcionalmente cada uno de (i) y (ii) sustituyente(s),
- (6) un hetero átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionado(s) entre
 - a) un grupo alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 - b) un grupo arilo C₆₋₂₀-alquilo C₁₋₁₂ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 - c) un grupo arilo C₆₋₂₀ que opcionalmente tiene sustituyente(s), y

- d) un grupo heteroarilo seleccionado entre (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y (ii) un grupo heterocíclico fusionado del mismo, teniendo opcionalmente cada uno de (i) y (ii) sustituyente(s), o
- 5 (7) un grupo que retira electrones, o
 R^9 y R^{10} forman, junto con los átomos de carbono a los que están respectivamente unidos,
- (1) un anillo homocíclico C_{3-7} que opcionalmente tiene sustituyente(s), o
- (2) un heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno y que
- 10 opcionalmente tiene sustituyente(s),
 siempre que R^8 y R^9 no sean los mismos grupos;
- R^{16} es
- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- 15 (3) un hetero átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) entre
- a) un grupo alquilo C_{1-12} que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- b) un grupo arilo C_{6-20} -alquilo C_{1-12} que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- 20 c) un grupo arilo C_{6-20} que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- d) un grupo heteroarilo seleccionado entre (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y (ii) un grupo heterocíclico fusionado del mismo, teniendo opcionalmente cada uno de (i) y (ii) sustituyente(s),
- 25 e) $-\text{COOR}^{26}$ en donde R^{26} es un grupo alquilo C_{1-12} ,
- f) $-\text{COR}^{27}$ en donde R^{27} es un grupo alquilo C_{1-12} , y
- g) $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$ en donde R^{28} es un grupo alquilo C_{1-12} ,
- (4) un grupo alquilo C_{1-12} que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (5) un grupo arilo C_{6-20} que opcionalmente tiene sustituyente(s); y
- R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-12} , un grupo
- 30 alcoxi C_{1-12} , un grupo mono-alquilamino C_{1-12} o un grupo di-alquilamino C_{1-12} ; o
 R^{16} y R^{17} opcionalmente forman, junto con los átomos de carbono a los que están respectivamente unidos,
- (1) un anillo homocíclico C_{3-7} sustituido por oxo, el cual está opcionalmente condensado con un
- 35 hidrocarbano aromático y opcionalmente tiene sustituyente(s), o
- (2) un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituidos por oxo, el cual está opcionalmente condensado con un hidrocarbano aromático y contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y opcionalmente tiene sustituyente(s).
3. El método de la reivindicación 2, en donde
- 40 R^{16} es
- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo alquilo C_{1-12} que opcionalmente tiene sustituyente(s), o
- (4) un grupo arilo C_{6-20} que opcionalmente tiene sustituyente(s); y
- 45 R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-12} , un grupo alcoxi C_{1-12} , un grupo mono-alquilamino C_{1-12} o un grupo di-alquilamino C_{1-12} .
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, en donde
- R^8 y R^{10} son cada uno un átomo de hidrógeno, y
- 50 R^9 es
- (1) un grupo alquilo C_{1-12} que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (2) un grupo arilo C_{6-20} que opcionalmente tiene sustituyente(s), o
- (3) un grupo heteroarilo seleccionado entre (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno y (ii) un grupo heterocíclico fusionado del mismo, teniendo opcionalmente cada uno de (i) y (ii) sustituyente(s).
- 55 5. El método de la reivindicación 2, en donde
- R^{16} es
- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-12} que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (3) un átomo de halógeno, o
- 60 (4) un hetero átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre que tiene sustituyente(s) seleccionado(s) entre
- (a) un grupo alquilo C_{1-12} que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (b) un grupo arilo C_{6-20} -grupo alquilo C_{1-12} que opcionalmente tiene sustituyente(s),

- 5
- (c) un grupo arilo C₆₋₂₀ que opcionalmente tiene sustituyente(s),
 - (d) un grupo heteroarilo seleccionado entre (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 3 hetero átomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y (ii) un grupo heterocíclico fusionado del mismo, teniendo opcionalmente cada uno de (i) y (ii) sustituyente(s),
 - (e) -COOR²⁶ en donde R²⁶ es un grupo alquilo C₁₋₁₂,
 - (f) -COR²⁷ en donde R²⁷ es un grupo alquilo C₁₋₁₂, y
 - (g) -SO₂R²⁸ en donde R²⁸ es un grupo alquilo C₁₋₁₂, y
- R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C₁₋₁₂ o un grupo alcoxi C₁₋₁₂.
- 10
- 6. El método de la reivindicación 5, en donde R¹⁶ es un átomo de hidrógeno, metilo, un átomo de cloro, metoxi o terc-butoxicarbonilamino, y R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno metoxi o etoxi.
 - 7. El método de la reivindicación 2, en donde R¹⁶ y R¹⁷ forman, junto con los átomos de carbono a los que están respectivamente unidos, un anillo homocíclico C₃₋₇ sustituido por oxo, el cual está opcionalmente condensado con un hidrocarburo aromático y opcionalmente tiene sustituyente(s).
- 15
- 8. El método de la reivindicación 7, en donde el anillo homocíclico es 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona.
 - 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, el cual se realiza en al menos un disolvente seleccionado entre tolueno y cloruro de metileno.
 - 10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, el cual se realiza sin disolvente.