(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 764 223**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/10	(2006.01)
B01J 23/72	(2006.01)
B01J 27/122	(2006.01)
B01J 31/02	(2006.01)
B01J 31/04	(2006.01)
B01J 31/22	(2006.01)
C07B 53/00	(2006.01)
C07D 491/20	(2006.01)
C07B 61/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2014** **PCT/JP2014/073233**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015** **WO15033974**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2014** **E 14842419 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019** **EP 3042906**

(54) Título: **Procedimiento de producción de un derivado de espirooxindol**

(30) Prioridad:

04.09.2013 JP 2013182928

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2020

(73) Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

(72) Inventor/es:

YAMAUCHI, MOTOSHI y
NAKAYAMA, KEIJI

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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).

ES 2 764 223 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de producción de un derivado de espirooxindol

Campo técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto de pirrolidina que tiene estructura de espirooxindol.

Antecedentes de la técnica

Un procedimiento que implica usar, como sustrato de reacción, aldimina sintetizada a partir de un aldehído y una amina como materiales de partida para sintetizar un compuesto racémico a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar en presencia o ausencia de un catalizador que promueve la reacción se conoce como un procedimiento para sintetizar un compuesto de pirrolidina que tiene estructura de espirooxindol bicíclico (Referencias no patente 1 a 4). El compuesto racémico obtenido puede resolverse usando una columna quiral basada en una técnica tal como HPLC o cromatografía de fluido supercrítico (SFC) para separar una forma ópticamente activa deseada.

Se ha descrito un procedimiento de síntesis asimétrica a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar mediante un elemento quiral como procedimiento para sintetizar estereoselectivamente el compuesto mencionado anteriormente (Referencias no patente 5 y 6). Además, también se ha informado un procedimiento para producir un compuesto de pirrolidina que tiene una estructura de diespirooxindol tricíclica a través de una reacción de adición 1,3-dipolar mediante, como sustrato de reacción, cetimina sintetizada con una amina y una cetona como materiales de partida (Patente de referencia 1).

Mientras tanto, en cuanto a los procedimientos de síntesis asimétrica catalítica del compuesto mencionado anteriormente, se han realizado una gran cantidad de estudios sobre reacciones de cicloadición asimétrica catalítica 1,3-dipolar usando aldimina como sustrato de reacción (Referencias no patente 7 a 18). Sin embargo, no se ha realizado ningún informe sobre la síntesis de un diespiroindol tricíclico utilizando cetimina con una cetona y una amina como sustratos de reacción.

Lista de citas

Referencias de patente

Referencia de patente 1: WO2012/121361

Referencias de no patente

Referencia no patente 1: Jorgensen, K. A. y col., Org. Lett. 2005, 21, 4569
Referencia no patente 2: Jorgensen, K. A. y col., Chem. Rev. 1998, 98, 863
Referencia no patente 3: Grigg, R. y col., Tetrahedron, 1992, 48, 10431
Referencia no patente 4: Schreiber, S. L. y col., J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 10174
Referencia no patente 5: Carretero, J. C. y col., Tetrahedron, 2007, 63, 6587
Referencia no patente 6: Wang, S. y col., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 10130
Referencia no patente 7: Wang, S. y col., J. Med. Chem. 2006, 49, 3432
Referencia no patente 8: Williams, R. M. y col., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5666
Referencia no patente 9: Gong, L.-Z. y col., J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 13819
Referencia no patente 10: Gong, L.-Z. y col., Org. Lett., 2011, 13, 2418
Referencia no patente 11: Gong, L.-Z. y col., Chem. Eur. J., 2012, 18, 6885
Referencia no patente 12: Waldmann, H. y col., Nat. Chem., 2010, 2, 735
Referencia no patente 13: Waldmann, H. y col., Tetrahedron, 2011, 67, 10195
Referencia no patente 14: Wang, C.-J. y col., Org. Biomol. Chem., 2011, 9, 1980
Referencia no patente 15: Arai, T. y col., Chem. Eur. J., 2012, 18, 8287
Referencia no patente 16: Amedohkouh, M. y col., Tetrahedron Asymmetry, 2005, 8, 1411
Referencia no patente 17: Cordova, A. y col., Chem. Com. 2006, 460
Referencia no patente 18: Ma, J. A. y col., Org. Lett. 2007, 9, 923

Sumario de la invención

Problema técnico

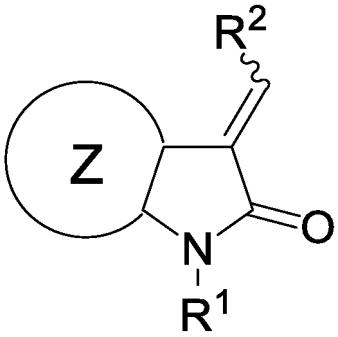
La presente invención está destinada a proporcionar un procedimiento para producir y proporcionar eficientemente un compuesto que tenga un esqueleto de espirooxindol, por ejemplo, un compuesto que tenga un esqueleto de espirooxindol y que tenga actividad antitumoral que inhiba la interacción entre la proteína Mdm2 y la proteína p53, o un intermedio del mismo usando un catalizador asimétrico.

Solución al problema

Los presentes inventores han realizado estudios diligentes y, en consecuencia, han establecido un procedimiento para sintetizar eficientemente un compuesto que tiene un esqueleto de diespiroindol tricíclico ópticamente activo mediante la detección de un ligando quiral que promueve una reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica usando cetimina como sustrato de reacción, y un ácido de Lewis que sirve como metal central del mismo, y las condiciones óptimas de reacción.

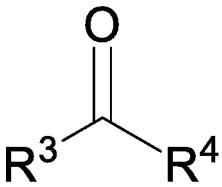
Específicamente la presente invención se refiere a los siguientes (1) a (20):

(1) Un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



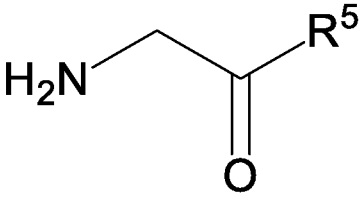
(I)

un compuesto representado por la fórmula (II):



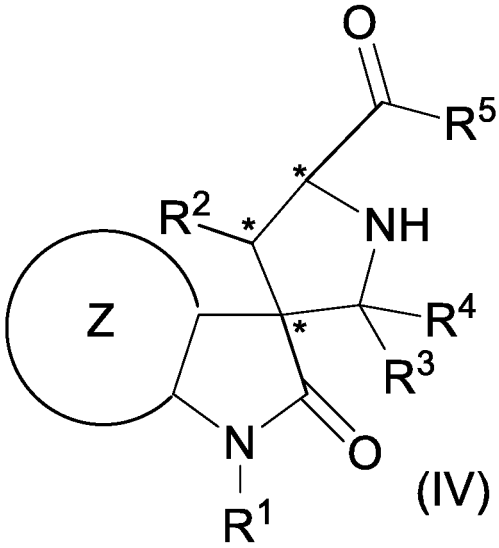
(II)

y un compuesto representado por la fórmula (III):



(III)

en un disolvente usando un catalizador asimétrico para producir estereoselectivamente un compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo:



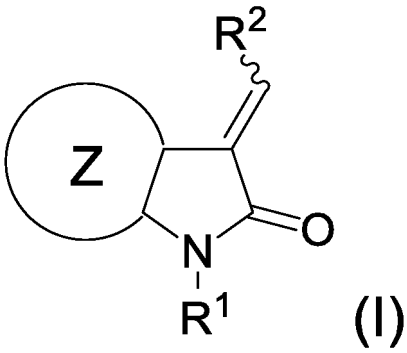
(IV)

en la que

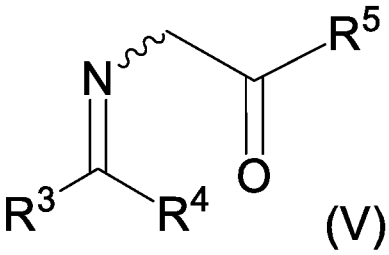
R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior, o un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior,
R^2 representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C_3-C_6, o un grupo cicloalquenilo C_3-C_6, en la que
el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, el grupo fenilo, el grupo cicloalquilo C_3-C_6, y el grupo cicloalquenilo C_3-C_6 tienen cada uno opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior, un grupo cicloalquilo C_3-C_4 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior, un grupo alcoxi C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior, un grupo cicloalcoxi C_3-C_4 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior, un grupo alquilamino C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior, un grupo dialquilamino C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior, un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo B posterior, un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior, un grupo cicloalcoxicarbonilo C_3-C_4 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior, un grupo alquilaminocarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior, y un grupo cicloalquilaminocarbonilo C_3-C_4 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior,
R^3 y R^4 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo C posterior, o
R^3 y R^4 opcionalmente forman juntos un anillo de cicloalquilo C_4-C_6, un anillo de tetrahidrofurano, un anillo de tetrahidropirano, o un anillo de piperidina, en la que
el anillo de cicloalquilo C_4-C_6, el anillo de tetrahidrofurano, el anillo de tetrahidropirano, y el anillo de piperidina tienen cada uno opcionalmente 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo D posterior,
R^5 representa un grupo alcoxi C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E posterior, un grupo cicloalcoxi C_3-C_8 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E posterior, un grupo alqueniloxi C2-C6, o -$NR^{51}R^{52}$,
R^{51} y R^{52} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E posterior, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E posterior, o un grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros que tiene, en el anillo, un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E posterior, y
el anillo Z representa un anillo de benceno que tiene opcionalmente 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E posterior, un anillo de piridina que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E posterior, o un anillo de pirimidina que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E posterior:

grupo A: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo amino, y un grupo fenilo,
grupo B: un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo hidroxi
grupo C: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo fenilo, un grupo piridilo, y un grupo amino
grupo D: un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, y
grupo E: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6, un grupo aminocarbonilo, y un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno.

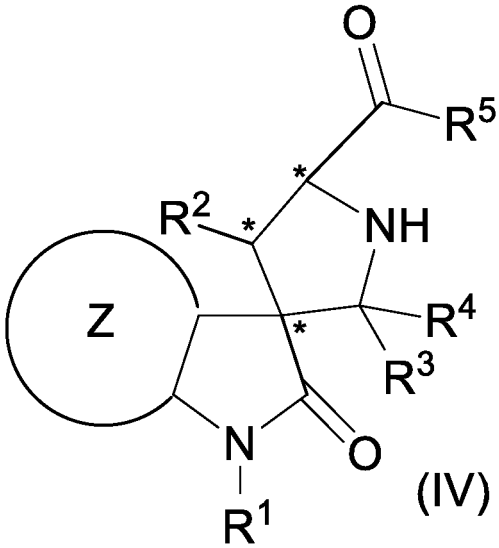
(2) Un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



y un compuesto representado por la fórmula (V):



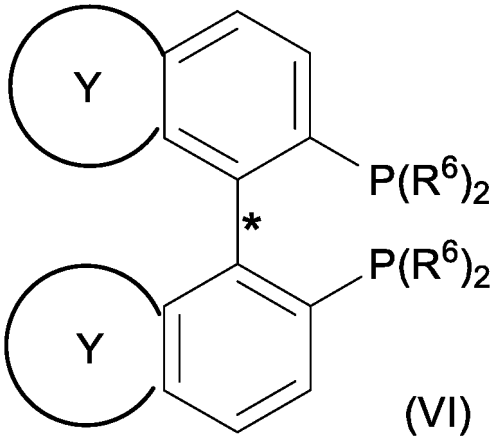
en un disolvente usando un catalizador asimétrico para producir estereoselectivamente un compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo:



en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y Z son como se definen en (1).

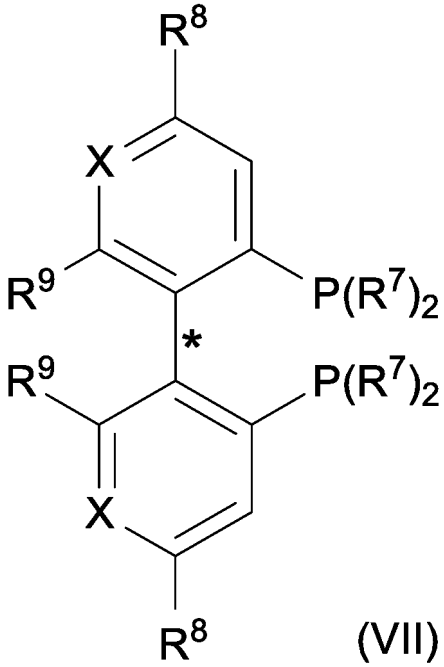
(3) Un procedimiento según (1) o (2), en el que el catalizador asimétrico es un catalizador preparado de un ácido de Lewis y un ligando quiral, en la que

el ácido de Lewis es un ácido de Lewis seleccionado entre el grupo que consiste en un ácido de Lewis de Zn(II), un ácido de Lewis de Ag(I), un ácido de Lewis de Ni(II), un ácido de Lewis de Co(II), un ácido de Lewis de Ru(I), un ácido de Lewis de Cu(I), y un ácido de Lewis de Cu(II), y el ligando quiral es un ligando quiral seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto representado por la siguiente fórmula (VI):



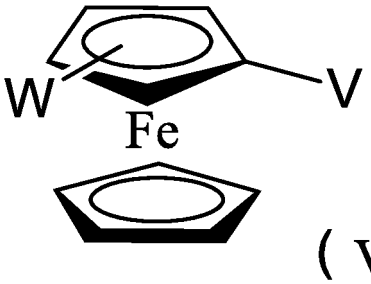
(VI)

un compuesto representado por la siguiente fórmula (VII):



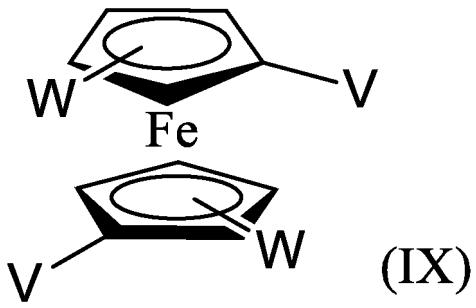
(VII)

un compuesto representado por la siguiente fórmula (VIII):



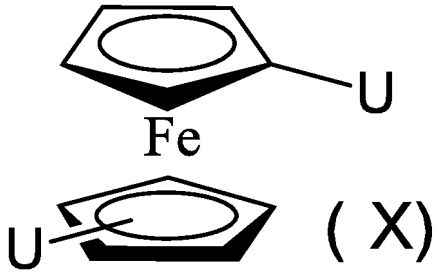
(VIII)

un compuesto representado por la siguiente fórmula (IX):



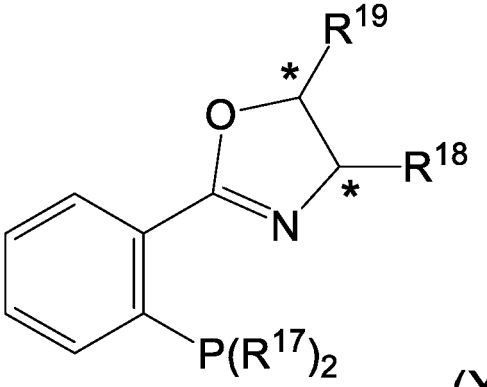
(IX)

un compuesto representado por la siguiente fórmula (X):



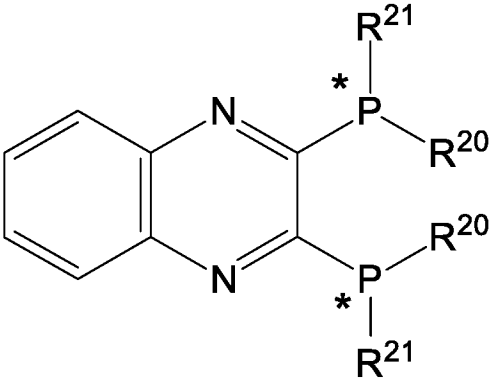
(X)

un compuesto representado por la siguiente fórmula (XI):



(XI)

y un compuesto representado por la siguiente fórmula (XII):



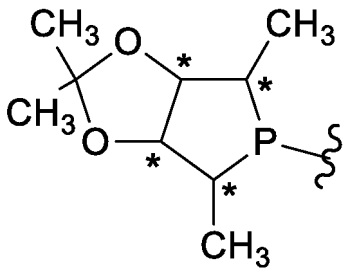
(XII)

en la que

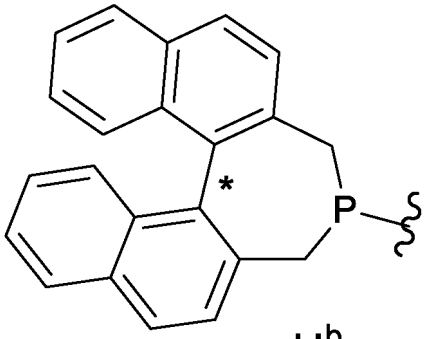
R^6 representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo F posterior, el anillo Y representa un anillo de benceno, un anillo de ciclohexano, o un anillo de dioxolano que tiene opcionalmente 1 a 4 átomos de halógeno,
R^7 representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente

entre el grupo G posterior, o un grupo furanilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo G posterior,
R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C_1-C_6,
R^9 representa un grupo alcoxi C_1-C_6, o
dos restos R^9 forman juntos opcionalmente un anillo heterocíclico de 7 a 12 miembros que contiene dos átomos de oxígeno en el anillo,
X representa CH, CR^{10}, o un átomo de nitrógeno, en la que
R^{10} representa un grupo alcoxi C_1-C_6,
V representa un grupo fenilo que tiene un $P(R^{11})_2$, $PH(O)R^{12}$, o $P(R^{11})_2$, en la que

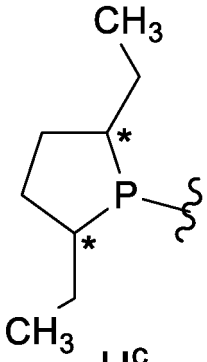
R^{11} representa un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo ciclohexilo, o un grupo fenilo que tiene opcionalmente dos grupos trifluorometilo, y
R^{12} representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo fenilo, W representa un grupo alquiltio C_1-C_6, un grupo dihidrooxazolilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C_1-C_6, $CH(CH_3)P(R^{13})_2$, o $CHR^{14}R^{15}$, en la que
R^{13} representa un grupo ciclohexilo, un grupo alquilo C_1-C_6, o un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo H posterior,
R^{14} representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un $P(R^{16})_2$,
R^{15} representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo dialquilamino C_1-C_6, y
R^{16} representa un grupo fenilo o un grupo ciclohexilo, U representa uno cualquiera de los siguientes U^a a U^d:



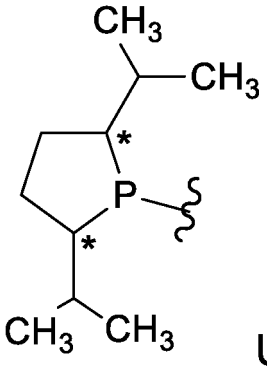
U^a



U^b



U^c



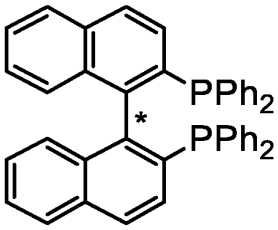
U^d

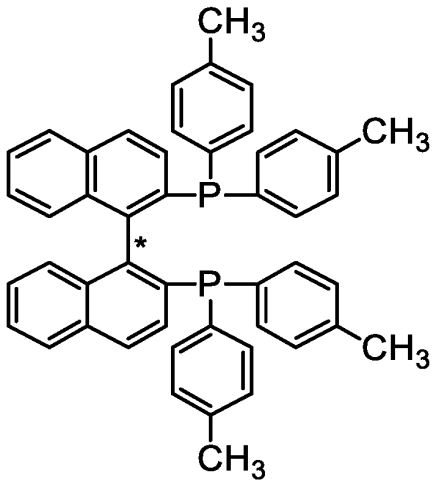
R^{17} representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo F posterior,
R^{18} representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo fenilo,
R^{19} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6, y
R^{20} y R^{21} representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6:

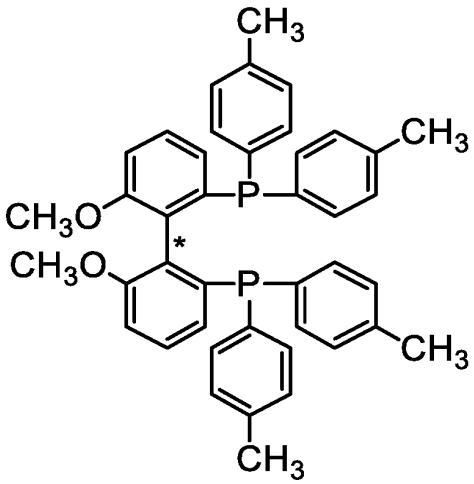
grupo F: un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo alcoxi C_1-C_6,
grupo G: un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alcoxi C_1-C_6, y un grupo dialquilamino C_1-C_6, y
grupo H: un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente tres átomos de halógeno.

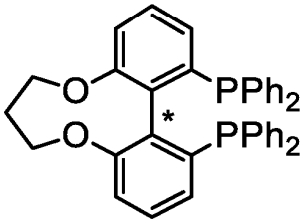
(4) Un procedimiento según (3), en el que el ácido de Lewis usado en la preparación del catalizador asimétrico es un ácido de Lewis de Cu(I) o un ácido de Lewis de Cu(II).
(5) Un procedimiento según (3) o (4), en el que el ácido de Lewis usado en la preparación del catalizador asimétrico es un ácido de Lewis seleccionado entre el grupo que consiste en CuOAc, CuCl, CuBr, CuI, CuOTf, $CuPF_6$, $CuBF_4$, $Cu(OAc)_2$, $Cu(OTf)_2$, y $CuSO_4$.
(6) Un procedimiento según uno cualquiera de (3) a (5), en el que el ligando quiral usado en la preparación del

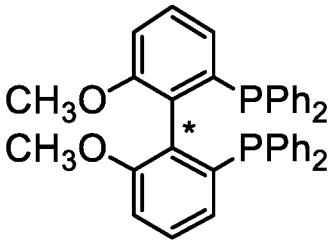
catalizador asimétrico es un ligando quiral seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto representado por la fórmula (VI), un compuesto representado por la fórmula (VII), un compuesto representado por la fórmula (VIII), un compuesto representado por la fórmula (IX), un compuesto representado por la fórmula (X), un compuesto representado por la fórmula (XI), y un compuesto representado por la fórmula (XII), en el que los compuestos de fórmulas (VI) a (XII) son como se definen en (3),
en la que
R^6 representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo t-butilo, y un grupo metoxi,
el anillo Y representa un anillo de benceno, un anillo de ciclohexano, o un anillo de dioxolano,
R^7 representa un grupo fenilo o un grupo furanilo, en la que
el grupo fenilo y el grupo furanilo tienen cada uno opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo t-butilo, y un grupo metoxi,
R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi,
R^9 representa un grupo metoxi, o,
dos restos R^9 forman juntos opcionalmente un anillo heterocíclico de 9 miembros que contiene dos átomos de oxígeno en el anillo,
X representa CH, CR^{10}, o un átomo de nitrógeno,
R^{10} representa un grupo metoxi,
V representa $P(R^{11})_2$, en la que
R^{11} representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente dos grupos trifluorometilo,
W representa un grupo t-butiltio, un grupo dihidrooxazolilo opcionalmente sustituido con un grupo isopropilo, o $CH(CH_3)P(R^{13})_2$, en la que
R^{13} representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 o 2 grupos metilo,
U representa U^a o U^d mencionado anteriormente,
R^{17} representa un grupo fenilo,
R^{18} representa un grupo isopropilo, un grupo t-butilo, o un grupo fenilo,
R^{19} representa un átomo de hidrógeno, y
R^{20} y R^{21} representan cada uno independientemente un grupo metilo o un grupo t-butilo.
(7) Un procedimiento según uno cualquiera de (3) a (6), en el que el ligando quiral usado en la preparación del catalizador asimétrico es un ligando quiral seleccionado entre el siguiente grupo:

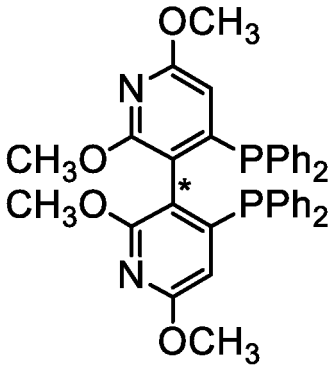


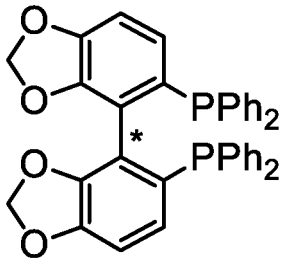


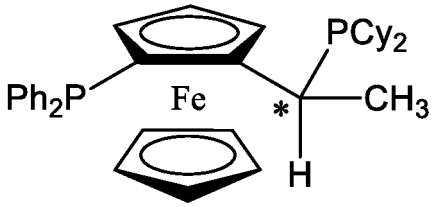


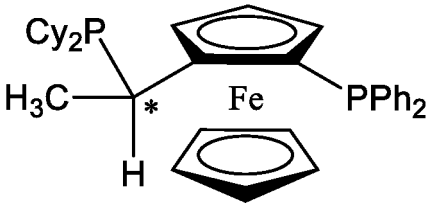


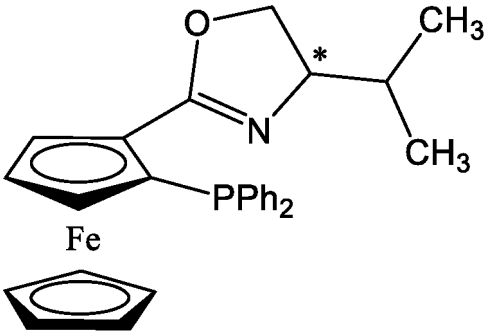


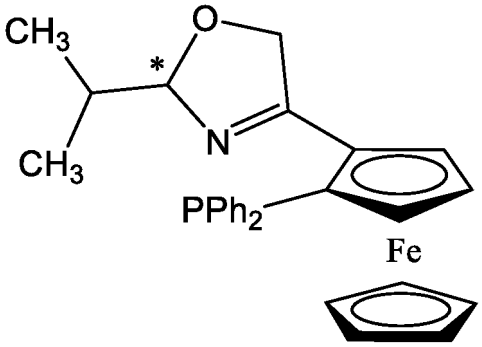


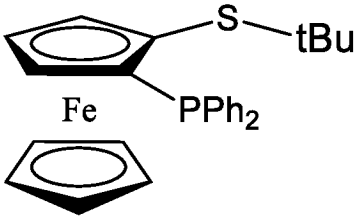


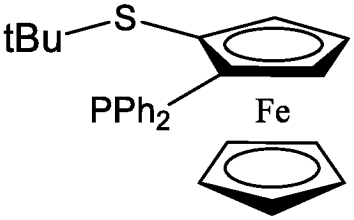








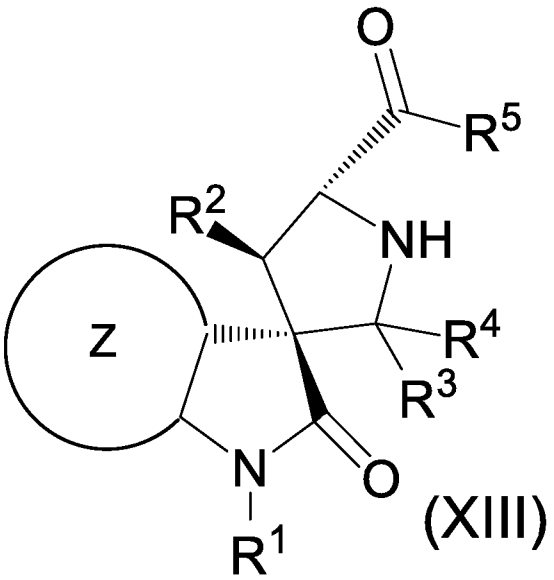




en el que Cy representa un grupo ciclohexilo.

(8) Un procedimiento según uno cualquiera de (1) a (7), en el que el disolvente usado en la reacción es uno o más disolventes seleccionados entre el grupo que consiste en N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 2-propanol, tolueno, y acetato de etilo.

(9) Un procedimiento según uno cualquiera de (1) a (8), en el que el compuesto producido o la sal del mismo tiene la siguiente configuración:



en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y Z son como se definen en (1).

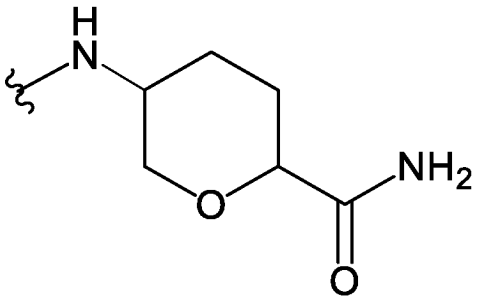
(10) Un procedimiento según uno cualquiera de (1) a (9), en el que R_1 es un átomo de hidrógeno.

(11) Un procedimiento según uno cualquiera de (1) a (10), en el que en la fórmula (I), el anillo Z es un anillo de benceno que tiene opcionalmente 1 a 4 átomos de halógeno.

(12) Un procedimiento según uno cualquiera de (1) a (11), en el que en la fórmula (I) o fórmula (IV),
R^2 es un grupo piridilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno.

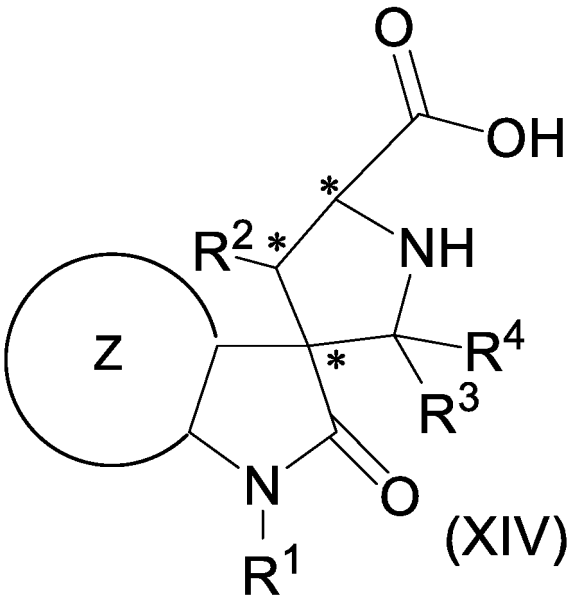
(13) Un procedimiento según uno cualquiera de (1) a (12), en el que en la fórmula (II) o fórmula (V),
R^3 y R^4 representan cada uno un grupo metilo, o R^3 y R^4 forman juntos un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano, o un anillo de tetrahidropirano, en la que
el anillo de ciclopentano, el anillo de ciclohexano, y el anillo de tetrahidropirano tienen cada uno opcionalmente 1 a 4 grupos alquilo C_1-C_6 en el anillo.

(14) Un procedimiento según uno cualquiera de (1) a (13), en el que en la fórmula (III) o fórmula (V),
R^5 es un sustituyente representado por lo siguiente:



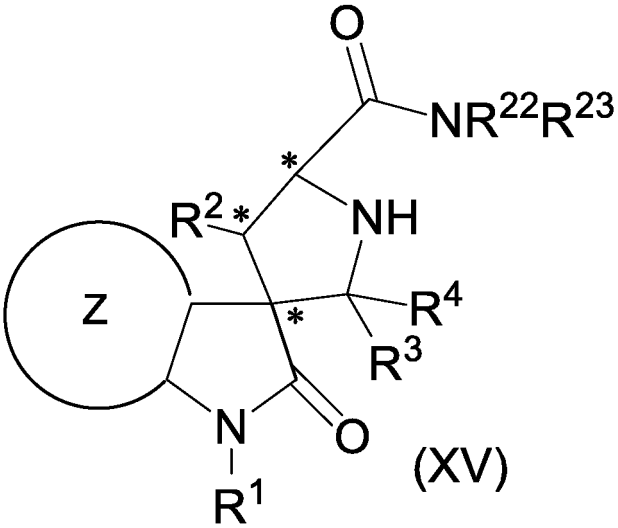
(15) Un procedimiento según uno cualquiera de (1) a (13), en el que en la fórmula (III) o fórmula (V),
R^5 es un grupo alcoxi C_1-C_6.

(16) Un procedimiento según (15) que incluye las etapas adicionales de hidrolizar el compuesto de fórmula (IV) así producido o una sal del mismo para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (XIV) o una sal del mismo:



(XIV)

y condensar el compuesto o la sal con un compuesto representado por $NHR^{22}R^{23}$ para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (XV) o una sal del mismo:



(XV)

en la que

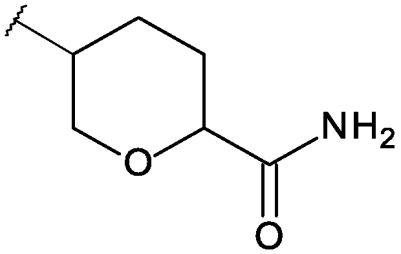
R^1, R^2, R^3, R^4, y Z son como se definen en uno cualquiera de (1) a (13), y
R^{22} y R^{23} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo cicloalquilo C_3-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros que tiene, en el anillo, un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, o
R^{22} y R^{23} forman juntos opcionalmente un anillo de piperazina que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior:

grupo I: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo oxo, un grupo carboxi, un grupo formilo, un grupo amino, un grupo aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo alquilamino C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilamida C_1-C_6, un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes

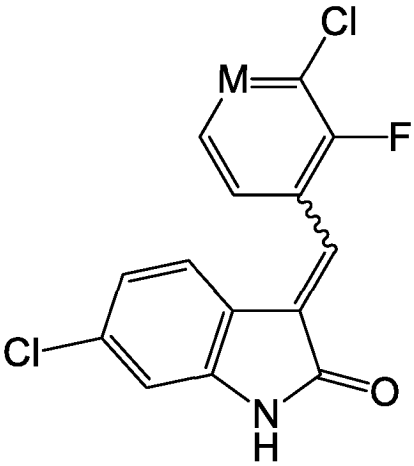
seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo alcoxi C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo cicloalquilcarbonilo C_3-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo cicloalquilo C_4-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo piperidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo pirrolidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo tetrazolilo, un grupo azetidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo morfolino que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo dihidropirazolilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, y un grupo oxadiazolilo, y

grupo J: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo aminocarbonilo, un grupo fenilo, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquilamino C_1-C_6, un grupo dialquilamino C_1-C_6, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6, un grupo cicloalquilo C_3-C_6, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6, y un grupo alquilsulfonilamida C_1-C_6.

(17) Un procedimiento según (16), en el que
R^{22} representa un átomo de hidrógeno, y
R^{23} es un sustituyente representado por lo siguiente:

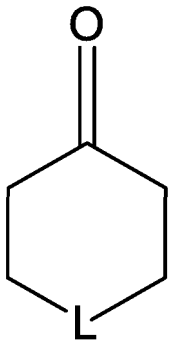


(18) Un procedimiento para hacer reaccionar
un compuesto representado por la fórmula (XVI):



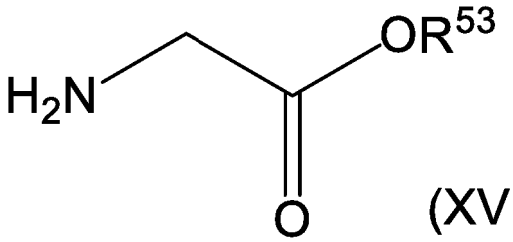
(XVI)

un compuesto representado por la fórmula (XVII):



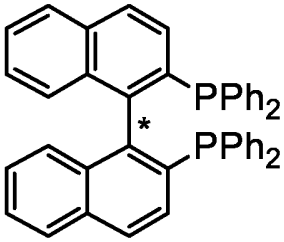
(XVII)

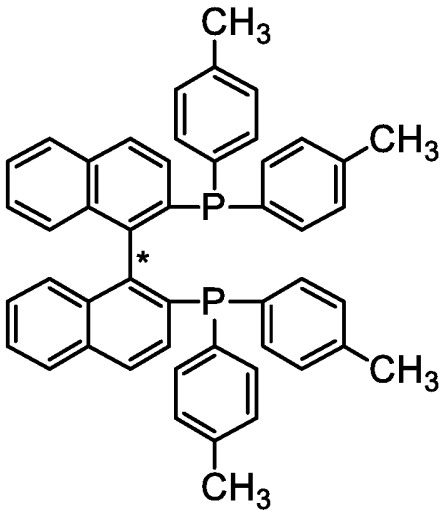
y un compuesto representado por la fórmula (XVIII):

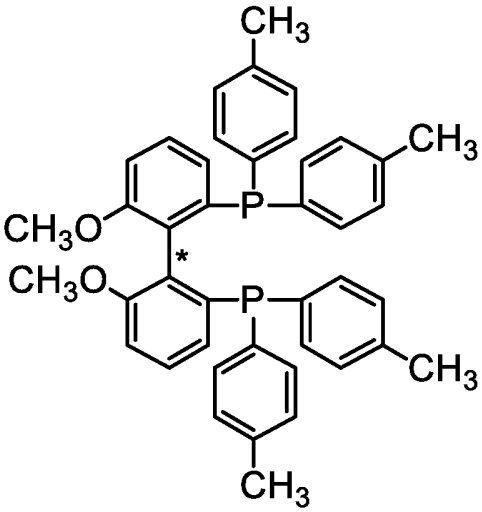


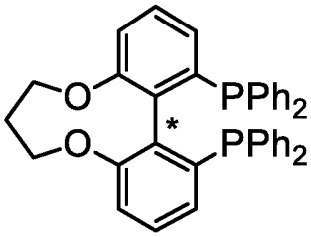
(XVIII)

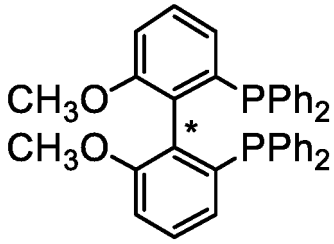
en un disolvente usando un catalizador asimétrico preparado a partir de un ácido de Lewis seleccionado entre el grupo que consiste en un ácido de Lewis de Cu(I) y un ácido de Lewis de Cu(II) y un ligando quiral seleccionado entre el siguiente grupo:

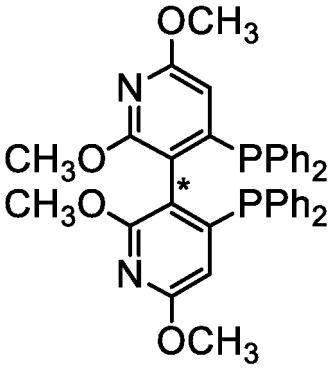


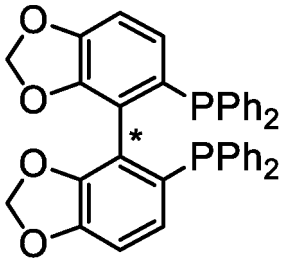


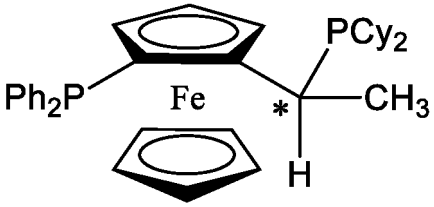


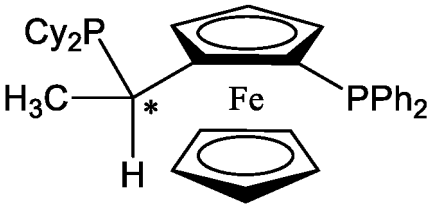


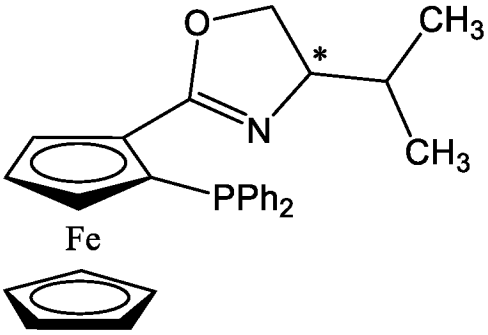


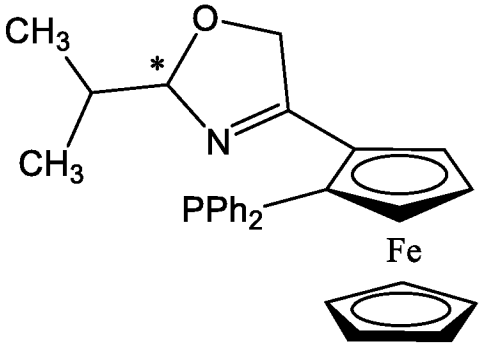


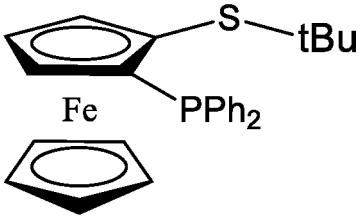


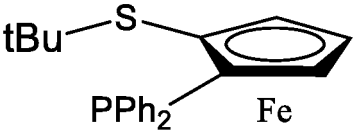




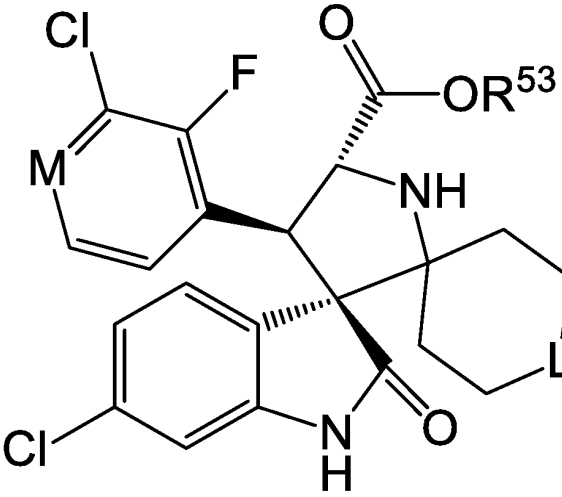








en el que Cy representa un grupo ciclohexilo,
para producir estereoselectivamente un compuesto representado por la fórmula (XIX) o una sal del mismo:

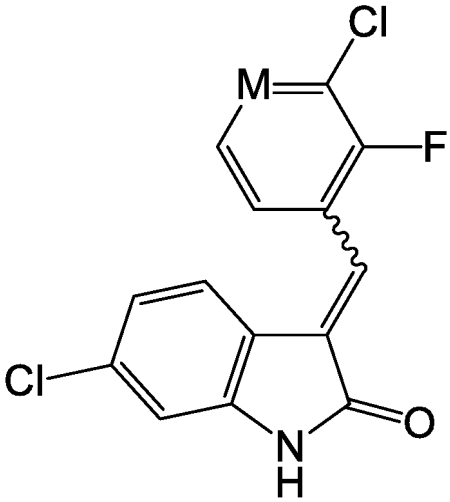


(XIX)

en la que

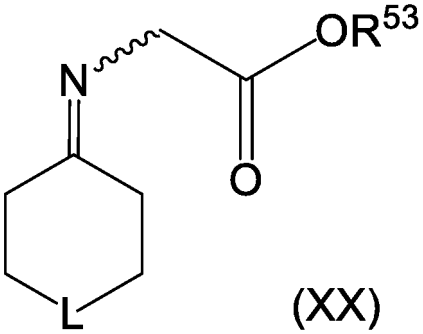
M representa un átomo de nitrógeno o CH,
L representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, CH_2, o $C(CH_3)_2$, y
R^{53} representa un grupo alquilo C_1-C_6.

(19) Un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XVI):



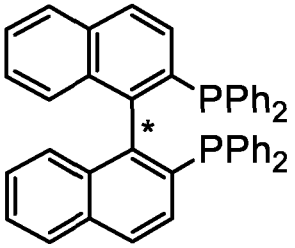
(XVI)

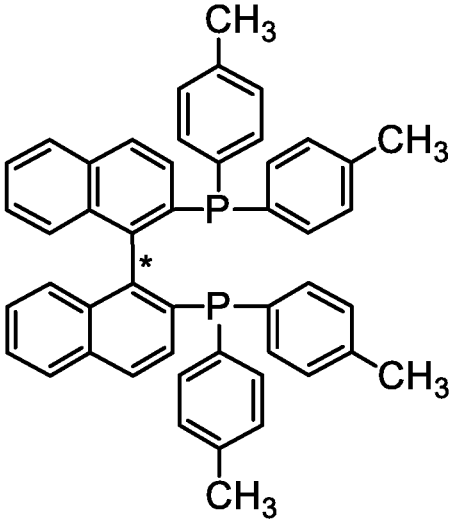
y un compuesto representado por la fórmula (XX):

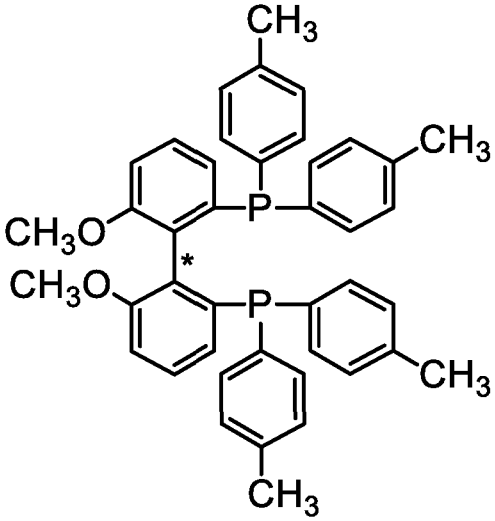


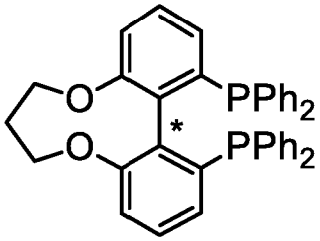
(XX)

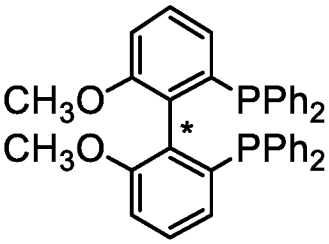
en un disolvente usando un catalizador asimétrico preparado a partir de un ácido de Lewis seleccionado entre el grupo que consiste en un ácido de Lewis de Cu(I) y un ácido de Lewis de Cu(II) y un ligando quiral seleccionado entre el siguiente grupo:

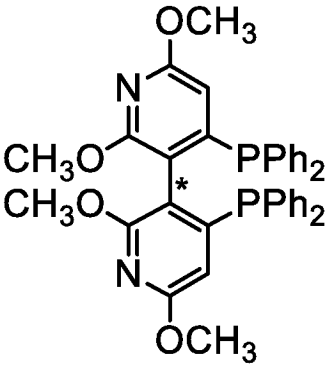

PPh2
PPh2
*

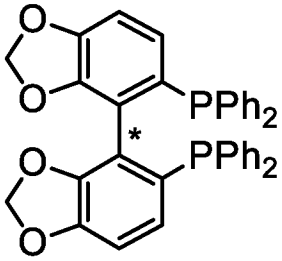

CH3
CH3
P
*
P
CH3
CH3

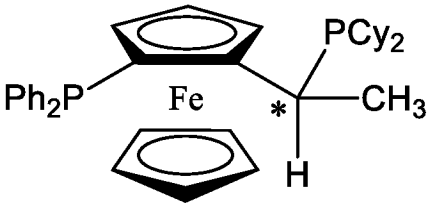

CH3
CH3
P
CH3O
*
CH3O
P
CH3
CH3

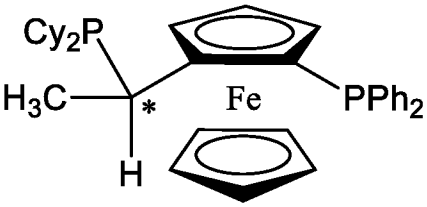

O
PPh2
*
O
PPh2

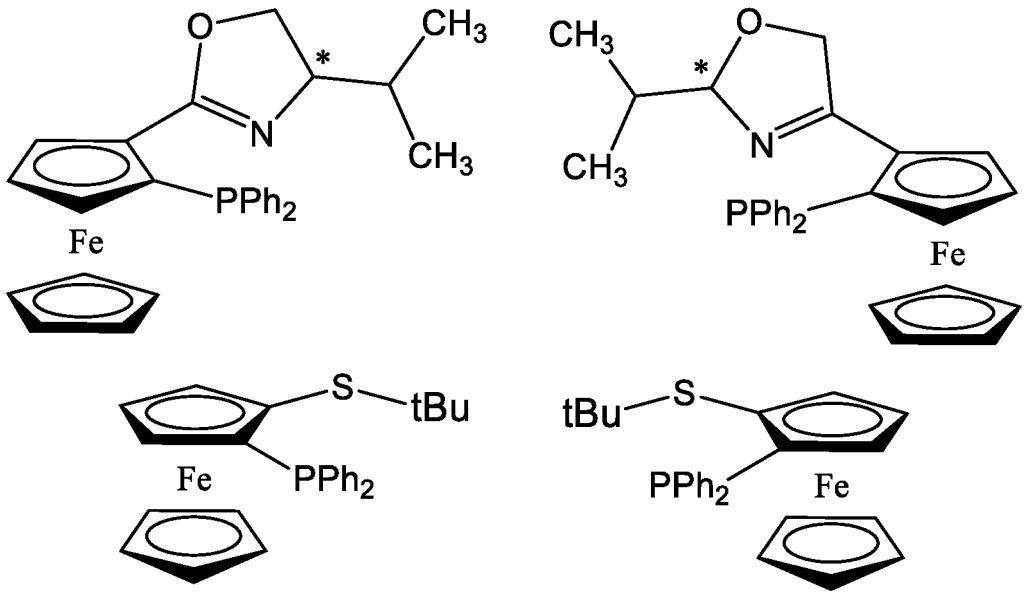

CH3O
PPh2
*
CH3O
PPh2


OCH3
N
CH3O
PPh2
*
CH3O
PPh2
N
OCH3

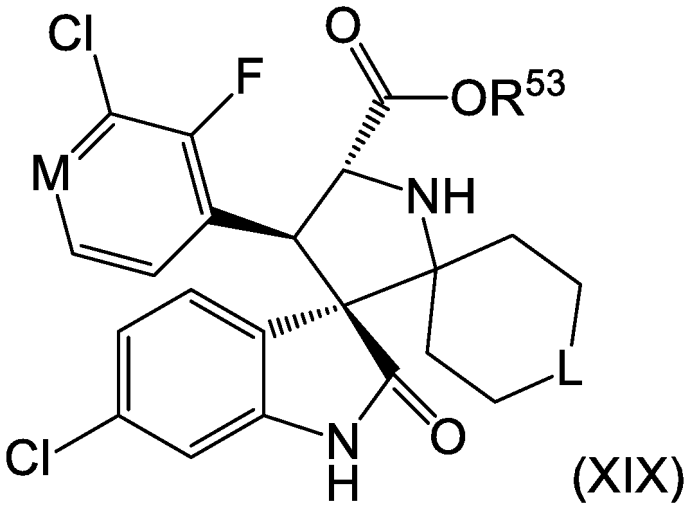

O
O
PPh2
*
PPh2
O
O


PCy2
Ph2P
Fe
*
CH3
H

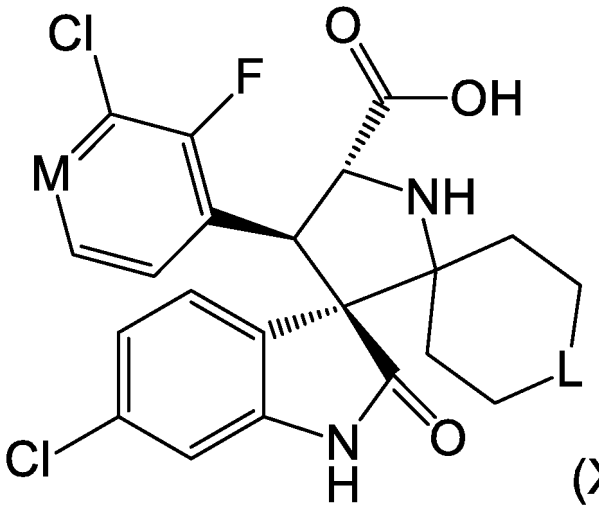

Cy2P
H3C
*
Fe
PPh2
H



en el que Cy representa un grupo ciclohexilo,
para producir estereoselectivamente un compuesto representado por la fórmula (XIX) o una sal del mismo:

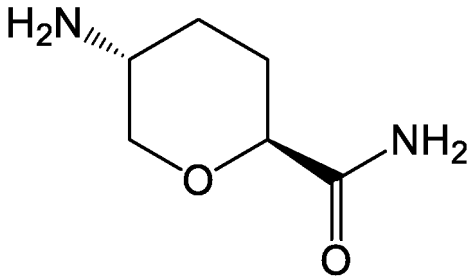


en la que M, L, y R^{53} son como se definen en (18).
(20) Un procedimiento según (18) o (19) que incluye las etapas adicionales de hidrolizar el compuesto de fórmula (XIX) así producido o una sal del mismo para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (XXI) o una sal del mismo:

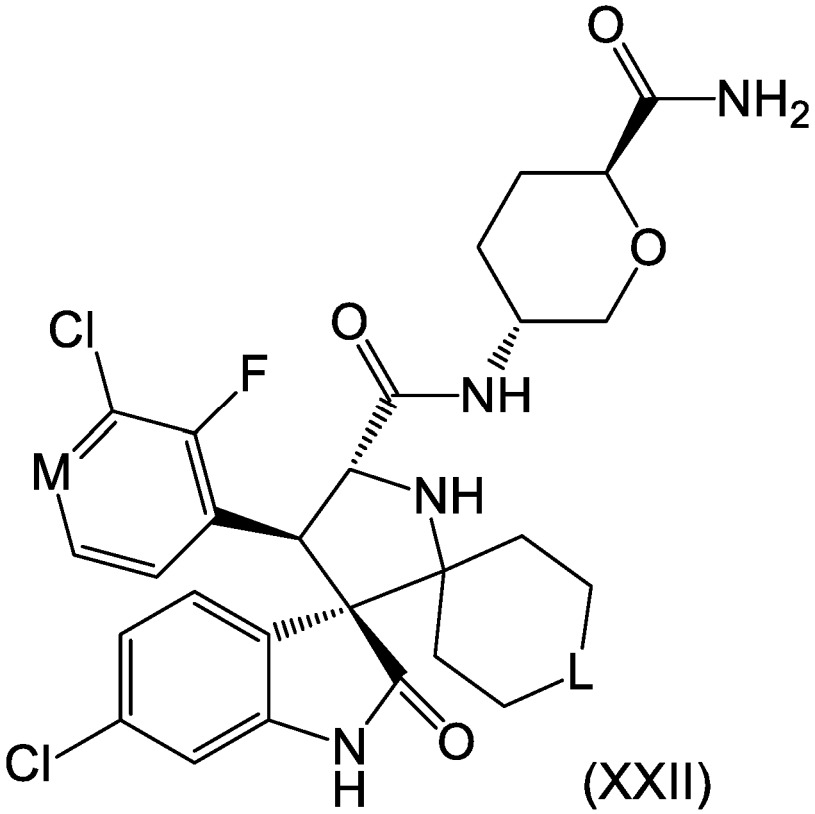


(XXI)

y condensar el compuesto o la sal con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (XXII) o una sal del mismo:



(XXII)

en la que
M y L son como se definen en (18) o (19).

Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, un compuesto que tiene un esqueleto de espirooxindol, por ejemplo, un compuesto que tiene un esqueleto de espirooxindol y que tiene actividad antitumoral que inhibe la interacción entre la proteína Mdm2 y la proteína p53 puede sintetizarse estereoselectivamente de forma eficaz y barata.

Descripción de las realizaciones

En la presente invención, un "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo.

En la presente invención, un "grupo alquilo C_1-C_6" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, o un grupo 4-metilpentilo.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilo C_3-C_6" es un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, o un grupo ciclohexilo.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilo C_3-C_4" es un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo.

En la presente invención, un "grupo alcoxi C_1-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo alquilo C_1-C_6 mencionado anteriormente está sustituido con un grupo oxi, y es un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, Un grupo isobutoxi, un grupo s-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo hexiloxi, o un grupo isohexiloxi.

En la presente invención, un "grupo cicloalcoxi C_3-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo cicloalquilo C_3-C_6 mencionado anteriormente está sustituido con un grupo oxi, y es un grupo ciclopropoxi, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentiloxi, o un grupo ciclohexiloxi.

En la presente invención, un "grupo cicloalcoxi C_3-C_4" es un grupo ciclopropoxi o un grupo ciclobutoxi.

En la presente invención, un "grupo cicloalcoxi C_3-C_8" es un grupo ciclopropoxi, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo cicloheptiloxi, o un grupo ciclooctiloxi.

En la presente invención, un "grupo alquiltio C_1-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo alquilo C_1-C_6 mencionado anteriormente esta sustituido con un grupo tio. Sus ejemplos incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, y un grupo isopropiltio.

En la presente invención, un "grupo alquilsulfonilo C_1-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo alquilo C_1-C_6 mencionado anteriormente está sustituido con un grupo sulfonilo. Sus ejemplos incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, y un grupo isopropilsulfonilo.

En la presente invención, un "grupo alquilsulfonilamida C_1-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 mencionado anteriormente está sustituido con un grupo amino. Sus ejemplos incluyen un grupo metilsulfonilamida, un grupo etilsulfonilamida, un grupo propilsulfonilamida, y un grupo isopropilsulfonilamida.

En la presente invención, un "grupo alquilcarbonilo C_1-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo alquilo C_1-C_6 mencionado anteriormente está sustituido con un grupo carbonilo. Sus ejemplos incluyen un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, y un grupo isopropilcarbonilo.

En la presente invención, un "grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo alcoxi C_1-C_6 mencionado anteriormente está sustituido con un grupo carbonilo. Sus ejemplos incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, y un grupo isopropoxicarbonilo.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilcarbonilo C_3-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo cicloalquilo C_3-C_6 mencionado anteriormente está sustituido con un grupo carbonilo, y es un grupo ciclopropilcarbonilo, un grupo ciclobutilcarbonilo, un grupo ciclopentilcarbonilo, o un grupo ciclohexilcarbonilo.

En la presente invención, un "grupo cicloalcoxicarbonilo C_3-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo cicloalcoxi C_3-C_6 mencionado anteriormente está sustituido con un grupo carbonilo, y es un grupo ciclopropoxicarbonilo, un grupo ciclobutoxicarbonilo, un grupo ciclopentiloxicarbonilo, o un grupo ciclohexiloxicarbonilo.

En la presente invención, un "grupo alquilamino C_1-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo alquilo C_1-C_6 mencionado anteriormente está sustituido con un grupo amino. Sus ejemplos incluyen un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, y un grupo isopropilamino.

En la presente invención, un "grupo dialquilamino C_1-C_6" se refiere a un grupo en el que dos grupos alquilo C_1-C_6 idénticos o diferentes mencionados anteriormente está sustituidos con un grupo amino. Sus ejemplos incluyen un

grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, y un grupo diisopropilamino.

En la presente invención, un "grupo alquilaminocarbonilo C_1-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo alquilamino C_1-C_6 mencionado anteriormente está sustituido con un grupo carbonilo. Sus ejemplos incluyen un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilo, un grupo propilaminocarbonilo, y un grupo isopropilaminocarbonilo.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilaminocarbonilo C_3-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo cicloalquilo C_3-C_6 mencionado anteriormente esta unido al grupo amino lateral de un grupo (-NH-C(=O)-), y es un grupo ciclopropilaminocarbonilo, un grupo ciclobutilaminocarbonilo, un grupo ciclopentilaminocarbonilo, o un grupo ciclohexilaminocarbonilo.

En la presente invención, un "grupo cicloalquilamino C_3-C_8" se refiere a un grupo en el que un grupo cicloalquilo C_3-C_8 mencionado anteriormente está unido a un grupo amino, y es un grupo ciclopropilamino, un grupo ciclobutilamino, o un grupo ciclopentilamino.

En la presente invención, un "grupo alqueniloxi C_2-C_6" se refiere a un grupo en el que un grupo alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono está unido a un grupo oxi. Sus ejemplos incluyen un grupo viniloxi, un grupo aliloxi, y un grupo isopropeniloxi.

En la presente invención, un "grupo cicloalquenilo C_3-C_6" es un grupo ciclopropenilo, un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo, o un grupo ciclohexenilo.

En la presente invención, un "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un grupo obtenido a partir de un compuesto aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono como constituyentes del anillo. Sus ejemplos incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, y un grupo piridazinilo.

En la presente invención, un "grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros" se refiere a un grupo obtenido a partir de un compuesto heterocíclico saturado monocíclico de 3 a 6 miembros que contiene un átomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono como constituyentes del anillo. Sus ejemplos incluyen un grupo aziridinilo, un grupo oxiranilo, un grupo tiiranilo, un grupo azetidinilo, un grupo oxetanilo, un grupo tietanilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo piperidinilo, un grupo tetrahidropiranilo, y un grupo tetrahidrotiopiranilo.

En la presente invención, un "catalizador asimétrico" se refiere a un catalizador para su uso en síntesis asimétrica. Sus ejemplos incluyen catalizadores que tienen un átomo metálico en el mismo.

En la presente invención, un "ácido de Lewis" se refiere a una sustancia capaz de aceptar un par de electrones. Sus ejemplos incluyen $Zn(OTf)_2$, AgOAc, $Cu(OTf)_2$, CuOAc, $Ni(OAc)_2$, $Co(OAc)_2$, CuCl, CuBr, CuI, $CuPF_6$, $CuBF_4$, $Cu(OAc)_2$, $Cu(OTf)_2$, y $CuSO_4$.

En la presente invención, un "ligando quiral" se refiere a una sustancia que tiene asimetría y es capaz de formar un enlace coordinado con un metal e incluye no solo ligandos unidentados sino también ligandos multidentados. Sus ejemplos incluyen derivados de BINAP, derivados de MeBIPHEP, derivados de TunePHOS, derivados de P-Phos, derivados de JOSIPHOS, derivados de Walphos, derivados de FESULPHOS, derivados de Taniaphos, derivados de Jospophos, derivados de FOXAP, derivados de Mandyphos, derivados de Ferrocelano, derivados de PHOX, y derivados de QuinoxP.

En la presente invención, la expresión "que tiene asimetría" significa que tiene un centro asimétrico, quiralidad axial, o quiralidad plana.

En la presente invención, el símbolo "*" significa un centro asimétrico o quiralidad axial.

En la presente invención, el símbolo "Cy" es una abreviatura de un grupo ciclopentilo.

En la presente invención, una "cetimina" se refiere a una imina formada de una cetona y una amina y es un compuesto que tiene una estructura en la que el grupo carbonilo de la cetona está sustituido con el átomo de nitrógeno de la amina.

Un compuesto representado por la fórmula (I), un compuesto representado por la fórmula (II), un compuesto representado por la fórmula (III), un compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (V), un compuesto representado por la fórmula (VI), un compuesto representado por la fórmula (VII), un compuesto representado por la fórmula (VIII), un compuesto representado por la fórmula (IX), un compuesto representado por la fórmula (X), un compuesto representado por la fórmula (XI), un compuesto representado por la fórmula (XII), un compuesto representado por la fórmula (XIII) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XIV) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XV) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XVI), un compuesto representado por la fórmula (XVII), un

compuesto representado por la fórmula (XVIII), un compuesto representado por la fórmula (XIX) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XX), un compuesto representado por la fórmula (XXI) o una sal del mismo, y un compuesto representado por la fórmula (XXII) o una sal del mismo según la presente invención incluyen todos los isómeros (diastereómeros, isómeros ópticos, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, etc.)

En el compuesto representado por la fórmula (I), el compuesto representado por la fórmula (II), el compuesto representado por la fórmula (III), el compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo, el compuesto representado por la fórmula (V), el compuesto representado por la fórmula (VI), el compuesto representado por la fórmula (VII), el compuesto representado por la fórmula (VIII), el compuesto representado por la fórmula (IX), el compuesto representado por la fórmula (X), el compuesto representado por la fórmula (XI), el compuesto representado por la fórmula (XII), el compuesto representado por la fórmula (XIII) o una sal del mismo, el compuesto representado por la fórmula (XIV) o una sal del mismo, el compuesto representado por la fórmula (XV) o una sal del mismo, el compuesto representado por la fórmula (XVI), el compuesto representado por la fórmula (XVII), el compuesto representado por la fórmula (XVIII), el compuesto representado por la fórmula (XIX) o una sal del mismo, el compuesto representado por la fórmula (XX), el compuesto representado por la fórmula general (XXI) o una sal del mismo, y el compuesto representado por la fórmula (XXII) o una sal del mismo, sus isómeros y mezclas de estos isómeros están todos representados por fórmulas individuales. Por tanto, la presente invención incluye todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros en proporciones arbitrarias.

Un compuesto representado por la fórmula (IV), un compuesto representado por la fórmula (XIII), un compuesto representado por la fórmula (XIV), un compuesto representado por la fórmula (XV), un compuesto representado por la fórmula (XIX), un compuesto representado por la fórmula (XXI), y un compuesto representado por la fórmula (XXII) según la presente invención cada uno puede convertirse en una sal por reacción con un ácido cuando tiene un grupo básico o por reacción con una base cuando tiene un grupo ácido.

Ejemplos de una sal basada en grupo básico pueden incluir: halohidratos tales como fluorohidrato, clorhidrato, bromhidrato, y yodhidrato; sales de ácidos inorgánicos tales como nitrato, perclorato, sulfato, y fosfato; alquilsulfonatos C_1-C_6 tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, y etanosulfonato; arilsulfonatos tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; y carboxilatos tales como acetato, oxalato, tartrato, y maleato.

Por otra parte, ejemplos de una sal basada en un grupo ácido pueden incluir: sales de metales alcalinos, tales como sal sódica, sal potásica, y sal de litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal cálcica y sal magnésica; sales de metal tales como sal de aluminio y sal de hierro; sales inorgánicas tales como sal amónica; sales de amina de sales orgánicas, etc., tales como sal de t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de éster de alquilo de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de cloroprocaína, sal de procaína, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio, y sal de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácido tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato, y aspartato.

Un compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XIII) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XIV) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XV) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XIX) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XXI) o una sal del mismo, y un compuesto representado por la fórmula (XXII) o una sal del mismo según la presente invención, cuando se dejan al aire o recristalizan, pueden incorporar una molécula de agua para formar un hidrato. Tal hidrato también se incluye en una sal de la presente invención.

Un compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XIII) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XIV) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XV) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XIX) o una sal del mismo, un compuesto representado por la fórmula (XXI) o una sal del mismo, y un compuesto representado por la fórmula (XXII) o una sal del mismo según la presente invención, cuando se dejan en un disolvente o recristalizan, pueden absorber cada uno cierto tipo de disolvente para formar un solvato. Tal solvato también se incluye en una sal de la presente invención.

Ejemplos de un disolvente incluyen: disolventes éter tales como tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano; disolventes alcohol tales como metanol, etanol, y 2-propanol; disolventes hidrocarburo tales como tolueno; disolventes nitrilo tales como acetonitrilo; disolventes éster alifático tales como acetato de etilo; y disolventes amida tales como N,N-dimetilacetamida y N,N-dimetilformamida.

A continuación, se describirán realizaciones preferentes de la presente invención.

Formas preferentes de cada sustituyente en un compuesto representado por la fórmula (I), un compuesto representado por la fórmula (II), un compuesto representado por la fórmula (III), un compuesto representado por la fórmula (IV), un compuesto representado por la fórmula (V), un compuesto representado por la fórmula (XIII), un compuesto representado por la fórmula (XIV), y un compuesto representado por la fórmula (XV) serán posteriormente.

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6, o un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 que tiene

opcionalmente un grupo fenilo. R^1 es más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo t-butoxicarbonilo, o un grupo benciloxicarbonilo, más preferentemente un átomo de hidrógeno.

R^2 representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, o un grupo fenilo, en el que el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros y el grupo fenilo tienen cada uno opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo aminocarbonilo, y un grupo alquilo C_1-C_6.

R^2 es más preferentemente un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo piridilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, incluso más preferentemente un grupo fenilo que tiene un átomo de flúor y un átomo de cloro, o un grupo piridilo que tiene un átomo de flúor y un átomo de cloro.

El anillo Z es un anillo de benceno que tiene opcionalmente 1 a 4 átomos de halógeno y es más preferentemente un anillo de benceno que tiene un átomo de cloro.

R^3 y R^4 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, y un grupo amino. Ambos R^3 y R^4 son más preferentemente grupos alquilo C_1-C_6 iguales, incluso más preferentemente grupos metilo.

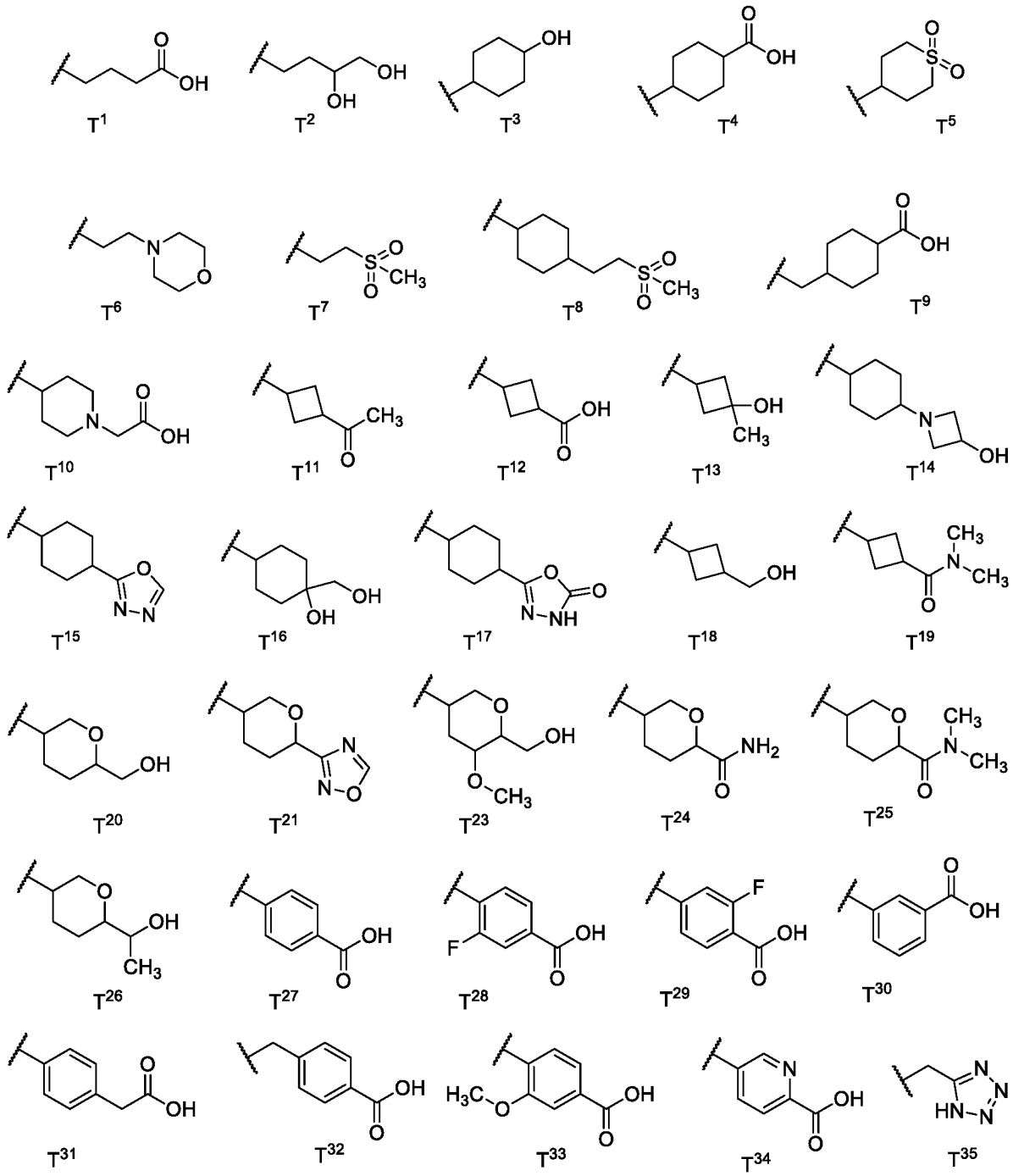
En otra forma de R^3 y R^4, preferentemente, R^3 y R^4 forman juntos un anillo de cicloalquilo C_4-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6 en el anillo, un anillo de piperidina que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6 en el anillo, o un anillo de tetrahidropirano que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6 en el anillo. El anillo formado es más preferentemente un anillo de ciclopentano que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6 en el anillo, un anillo de ciclohexano que tiene opcionalmente 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6 en el anillo, o un anillo de tetrahidropirano que tiene opcionalmente grupos alquilo 1 a 3 C_1-C_6 en el anillo, incluso más preferentemente un anillo de 4,4-dimetilciclohexano.

R^5 representa un grupo alcoxi C_1-C_6, un grupo cicloalcoxi C_3-C_8, un grupo alqueniloxi C_2-C_6, un grupo alquilamino C_1-C_6, un grupo cicloalquilamino C_3-C_8, o un grupo tetrahidropiranilamino. R^5 es más preferentemente un grupo alcoxi C_1-C_6 o un grupo tetrahidropiranilamino, incluso más preferentemente un grupo alcoxi C_1-C_6.

R^{22} y R^{23} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo cicloalquilo C_3-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo azetidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo pirrolidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo piperidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo morfolino que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo piridilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo pirimidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo piridazinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo pirrolilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo pirazolilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo imidazolilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo oxazolilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, un grupo oxadiazolilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior, o un grupo triazolilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I posterior:
grupo I: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo oxo, un grupo carboxi, un grupo formilo, un grupo amino, un grupo aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo alquilamino C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilamida C_1-C_6, un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo alcoxi C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo cicloalquilcarbonilo C_3-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo cicloalquilo C_4-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo piperidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo pirrolidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo fenilo que

tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo tetrazolilo, un grupo azetidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo morfolinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, un grupo dihidropirazolilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J posterior, y un grupo oxadiazolilo: grupo J: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo aminocarbonilo, un grupo fenilo, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquilamino C_1-C_6, un grupo dialquilamino C_1-C_6, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6, un grupo cicloalquilo C_3-C_6, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6, y un grupo alquilsulfonilamida C_1-C_6.

R^{22} y R^{23} son, más preferentemente, cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metilsulfonilo, o cualquiera de los siguientes T^1 a T^{35}:



M es un átomo de nitrógeno o CH y es más preferentemente un átomo de nitrógeno.

L es CH_2 o $C(CH_3)_2$ y es más preferentemente $C(CH_3)_2$.

R^{53} es un grupo alquilo C_1-C_6.

En una combinación preferente de los sustituyentes en el compuesto representado por la fórmula (I), R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo fenilo que tiene un átomo de flúor y un átomo de cloro, y el anillo Z es un anillo de benceno que tiene un átomo de cloro.

En una combinación preferente de los sustituyentes en el compuesto representado por la fórmula (V), R^3 y R^4 forman juntos un anillo de 4,4-dimetilciclohexano, y R^5 es un grupo alcoxi C_1-C_6.

En una combinación preferente de los sustituyentes en el compuesto representado por la fórmula (IV) o el compuesto representado por la fórmula (XIII) en la presente invención, R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo fenilo que tiene un átomo de flúor y un átomo de cloro, el anillo Z es un anillo de benceno que tiene un átomo de cloro, R^3 y R^4 forman juntos un anillo de 4,4-dimetilciclohexano, y R^5 es un grupo alcoxi C_1-C_6.

En una combinación preferente de los sustituyentes en el compuesto representado por la fórmula (XIV), R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo fenilo que tiene un átomo de flúor y un átomo de cloro, el anillo Z es un anillo de benceno que tiene un átomo de cloro, y R^3 y R^4 forman juntos un anillo de 4,4-dimetilciclohexano.

En una combinación preferente de los sustituyentes en el compuesto representado por la fórmula (XV), R^1 es un átomo de hidrógeno, R^2 es un grupo fenilo que tiene un átomo de flúor y un átomo de cloro, el anillo Z es un anillo de benceno que tiene un átomo de cloro, R^3 y R^4 forman juntos un anillo de 4,4-dimetilciclohexano, y cada uno de R^{22} y R^{23} es T^{24} mencionado anteriormente.

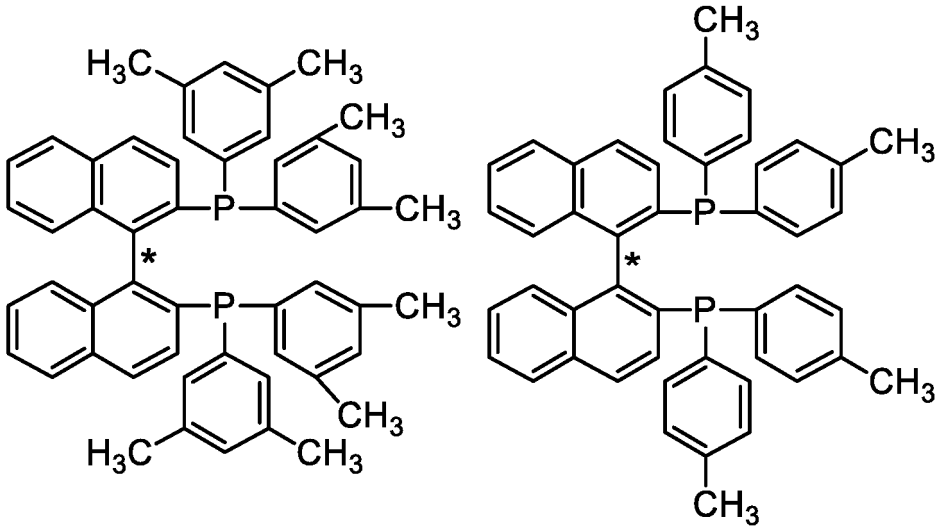
En una combinación preferente de los sustituyentes en el compuesto representado por la fórmula (XIX), M es un átomo de nitrógeno, L es $C(CH_3)_2$, y R^{53} es un grupo alquilo C_1-C_6.

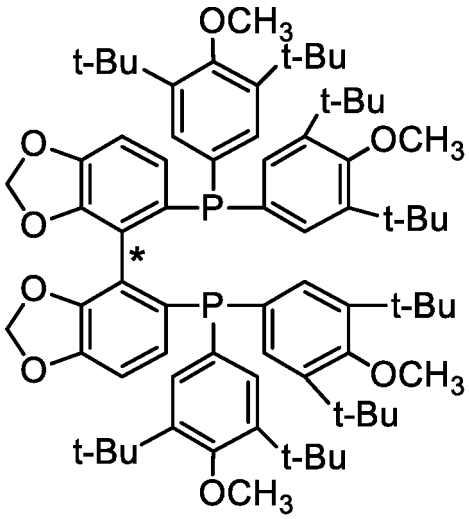
En una combinación preferente de los sustituyentes en el compuesto representado por la fórmula (XX), L es $C(CH_3)_2$, y R^{53} es un grupo alquilo C_1-C_6.

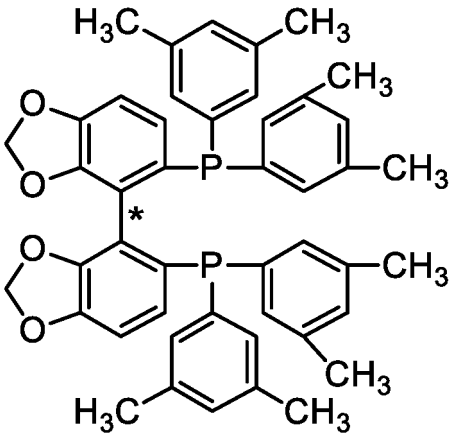
En una combinación preferente de los sustituyentes en el compuesto representado por la fórmula (XXI) o el compuesto representado por la fórmula (XXII), M es un átomo de nitrógeno, y L es $C(CH_3)_2$.

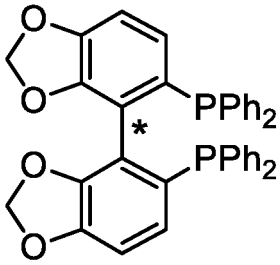
A continuación, los compuestos preferentes del compuesto representado por la fórmula (VI), el compuesto representado por la fórmula (VII), el compuesto representado por la fórmula (VIII), el compuesto representado por la fórmula (IX), el compuesto representado por la fórmula (X), el compuesto representado por la fórmula (XI), y el compuesto representado por la fórmula (XII), se describirán.

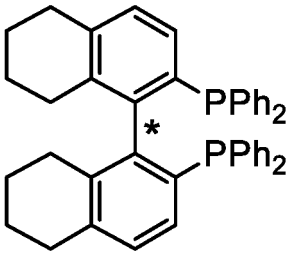
El compuesto representado por la fórmula (VI) es un derivado de BINAP y es preferentemente un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

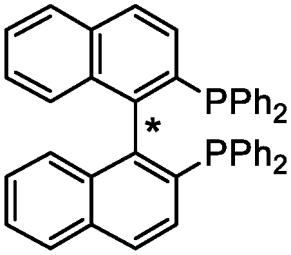




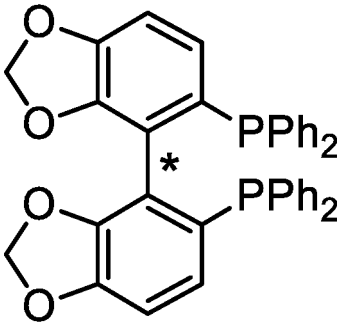


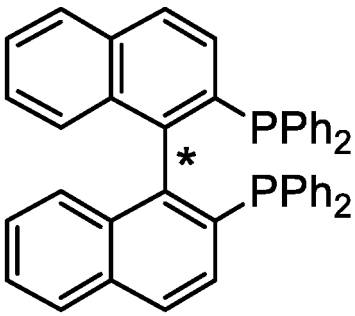


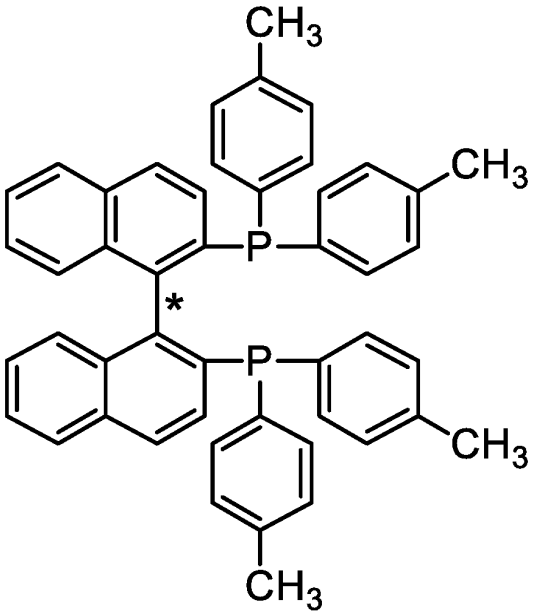




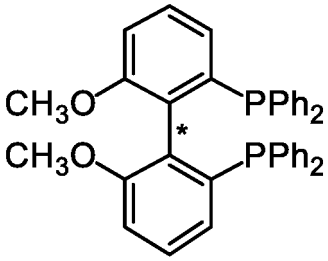
más preferentemente un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

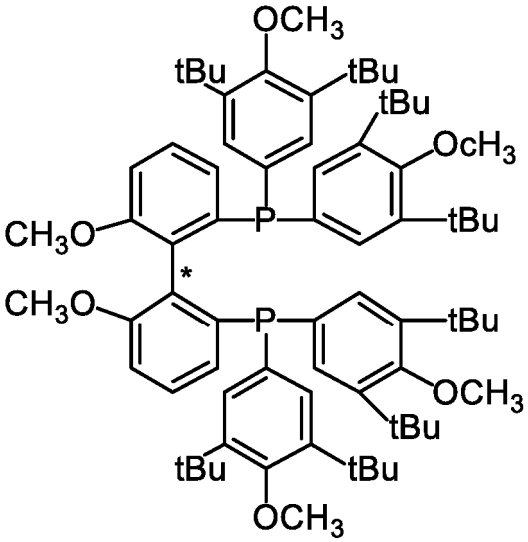


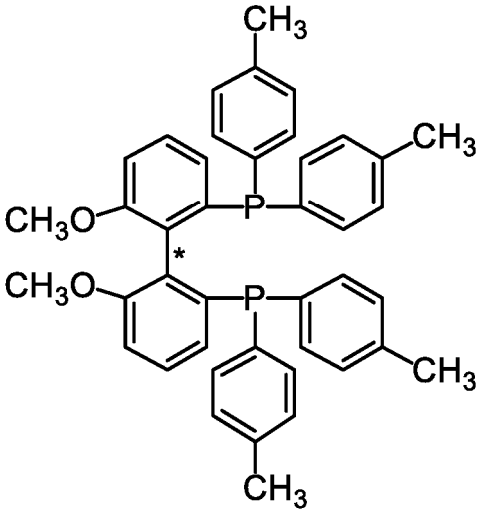


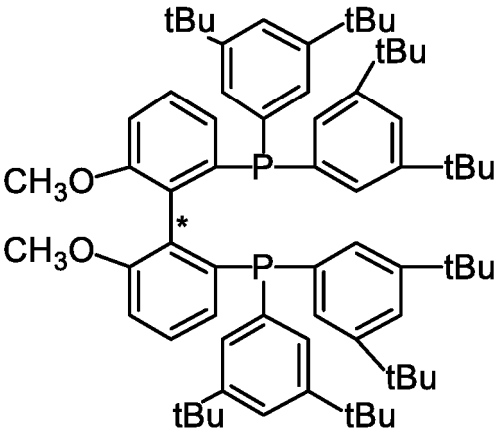


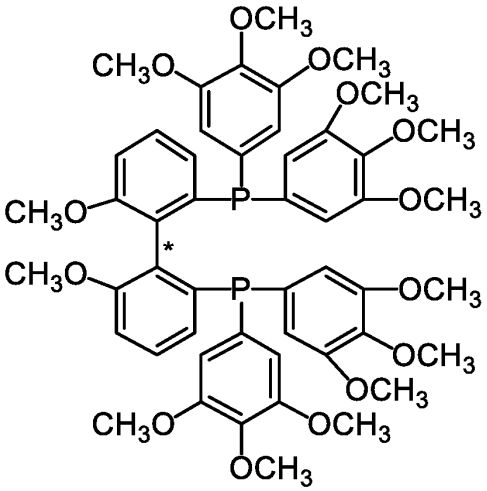
El compuesto representado por la fórmula (VII) es un derivado de MeBIOPHEP, un derivado de P-Phos, o un derivado de TunePHOS y es preferentemente un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

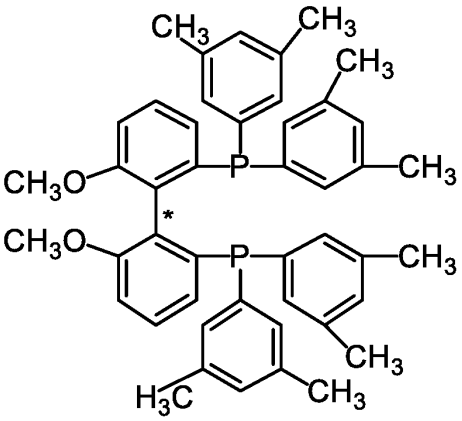


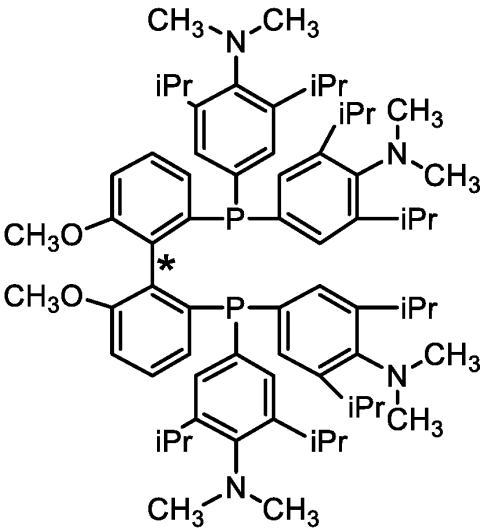


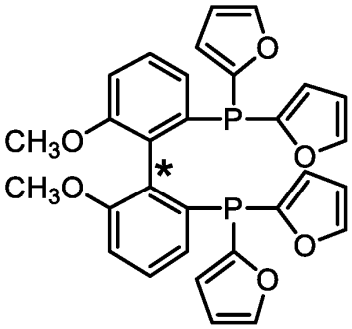


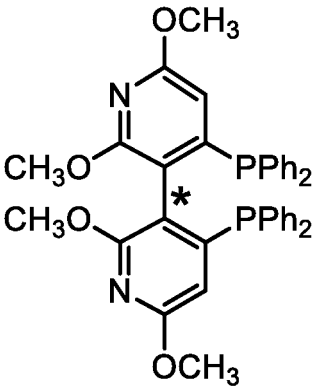


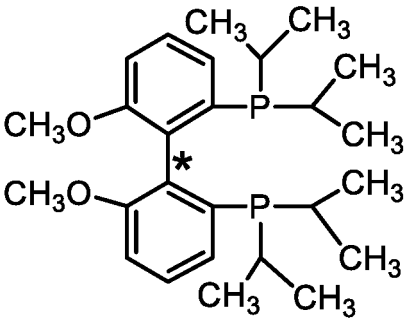


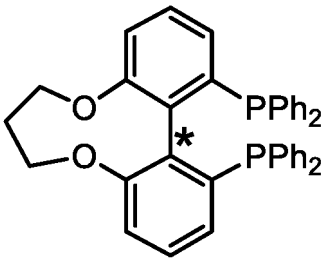




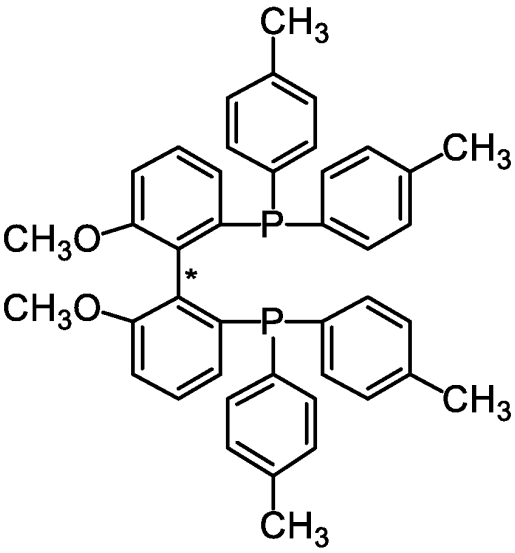


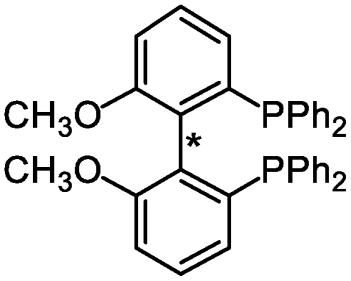


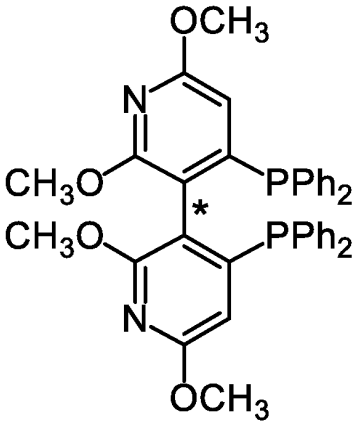


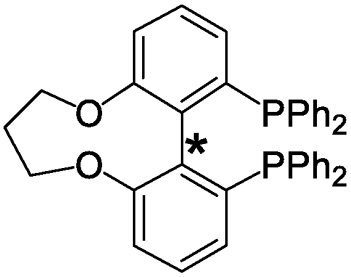


más preferentemente un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

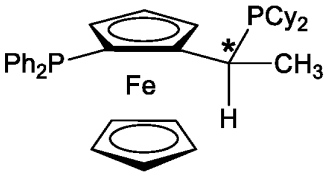


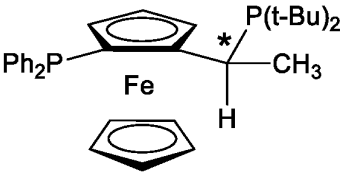


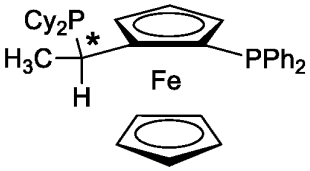


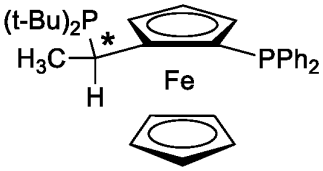


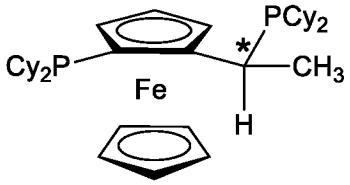
El compuesto representado por la fórmula (VIII) es un derivado de JOSIPHOS, un derivado de Walphos, un derivado de FESULPHOS, un derivado de Taniaphos, un derivado de Jospophos, o un derivado de FOXAP y es preferentemente un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

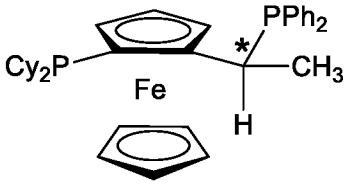


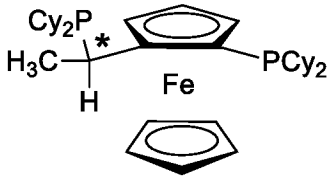


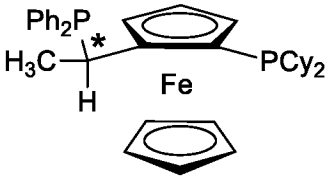


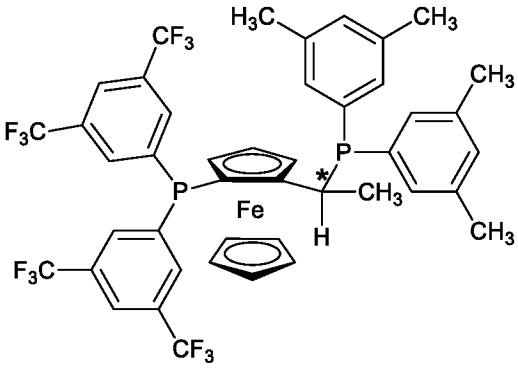


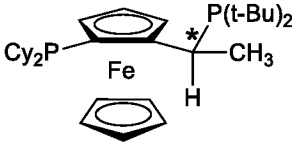

PCy2
Cy2P
Fe
CH3
H

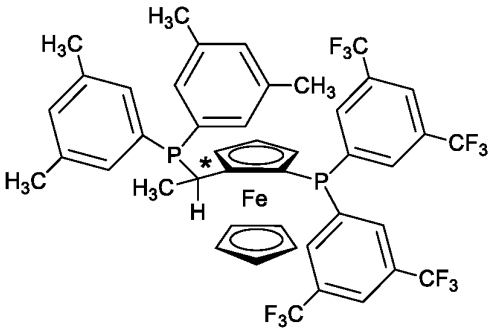

PPh2
Cy2P
Fe
CH3
H

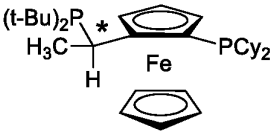

Cy2P
H3C
H
Fe
PCy2

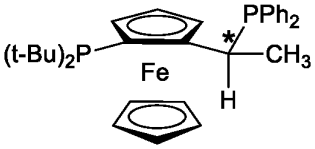

Ph2P
H3C
H
Fe
PCy2

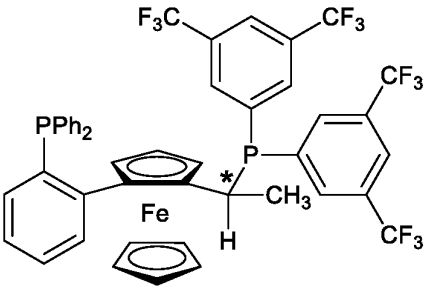

CF3
F3C
H3C
CH3
CH3
P
P
Fe
CH3
H
CH3
F3C
CF3

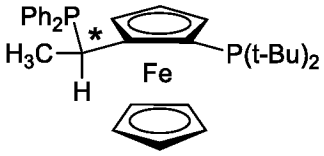

P(t-Bu)2
Cy2P
Fe
CH3
H

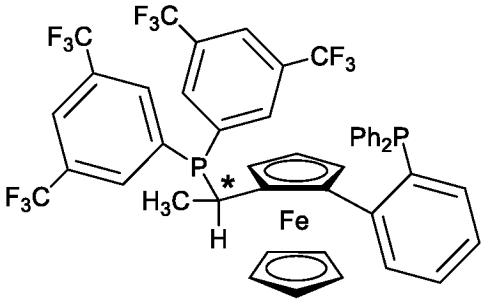

H3C
H3C
H3C
CH3
F3C
CF3
P
P
H3C
H
Fe
CF3
F3C

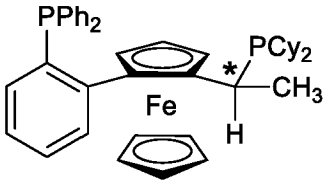

(t-Bu)2P
H3C
H
Fe
PCy2

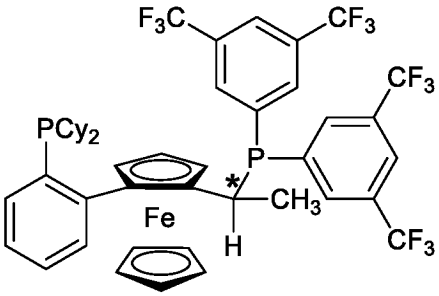

PPh2
(t-Bu)2P
Fe
CH3
H

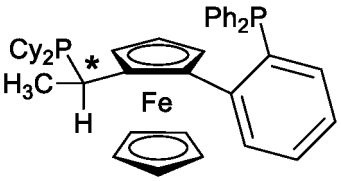

F3C
CF3
CF3
PPh2
P
Fe
CH3
H
CF3

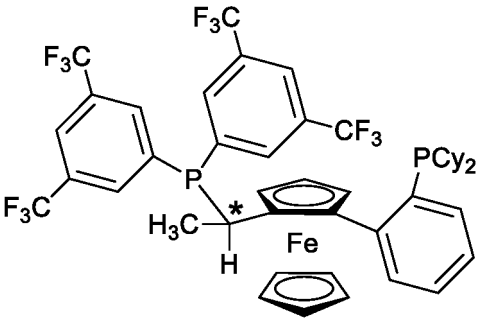

Ph2P
H3C
H
Fe
P(t-Bu)2

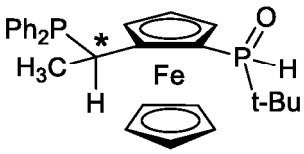

F3C
F3C
CF3
F3C
P
H3C
H
Fe
Ph2P

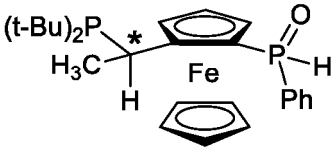

PPh2
PCy2
CH3
Fe
H

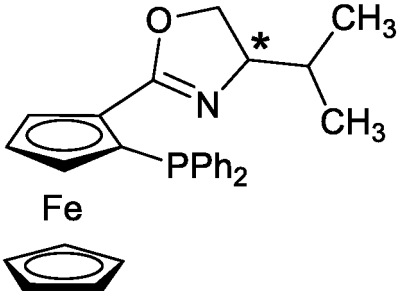

F3C
CF3
CF3
PCy2
P
CH3
Fe
H
CF3

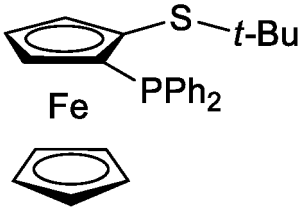

Cy2P
H3C
H
Fe
Ph2P

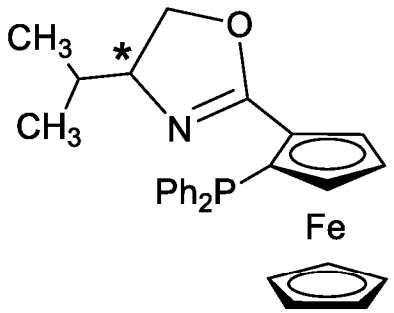

F3C
F3C
CF3
PCy2
P
F3C
H3C
H
Fe

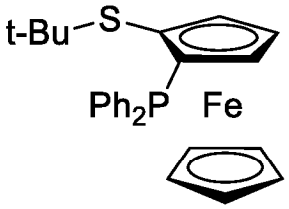

Ph2P
H3C
H
Fe
O
P
H
t-Bu

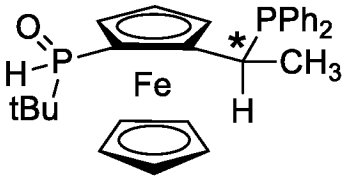

(t-Bu)2P
H3C
H
Fe
O
P
H
Ph

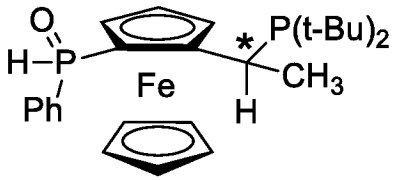

O
CH3
N
CH3
PPh2
Fe

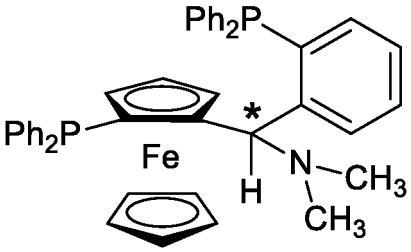

S
t-Bu
PPh2
Fe

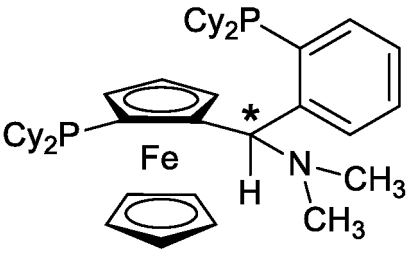


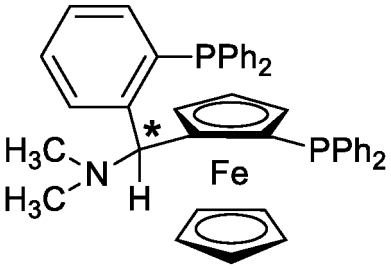


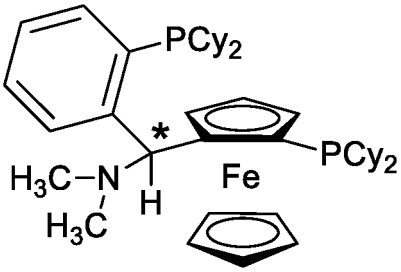




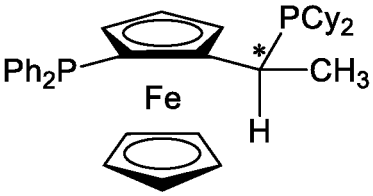


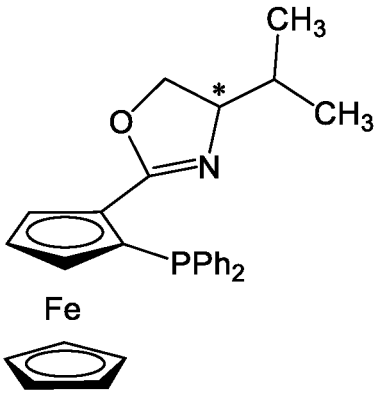


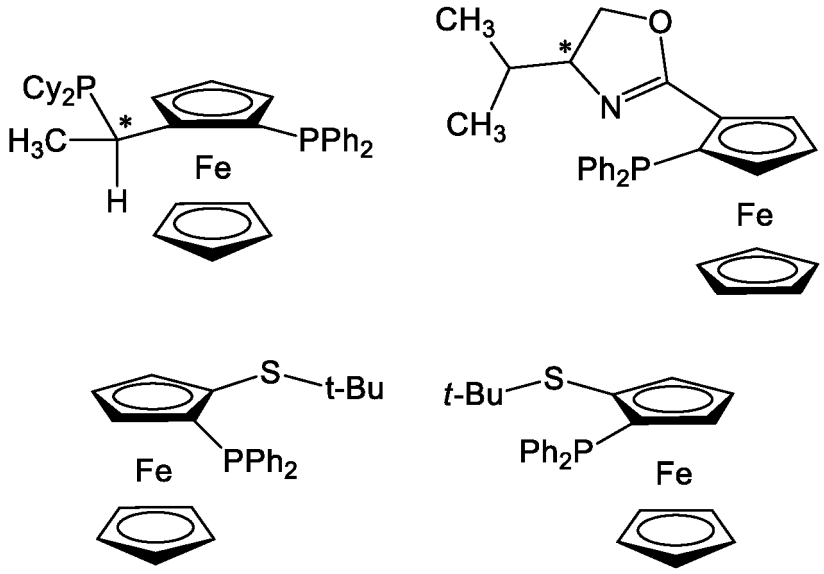




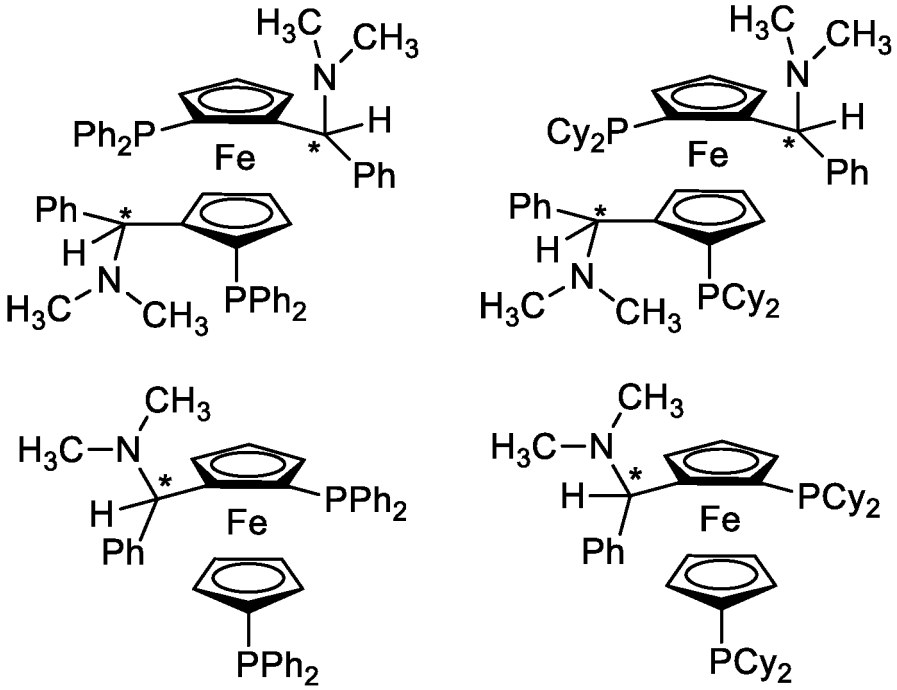
más preferentemente un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



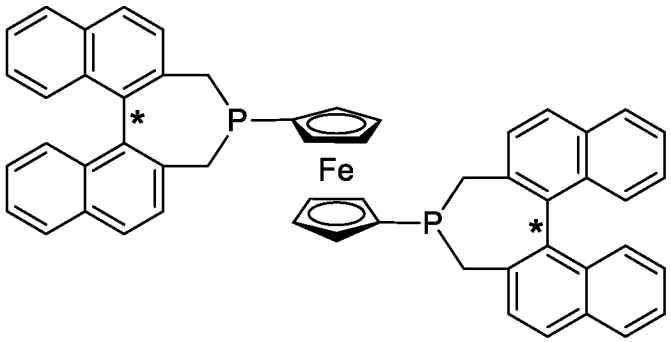


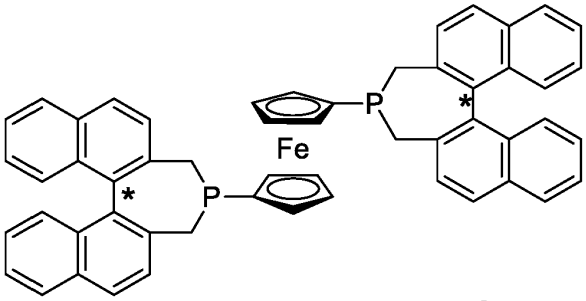


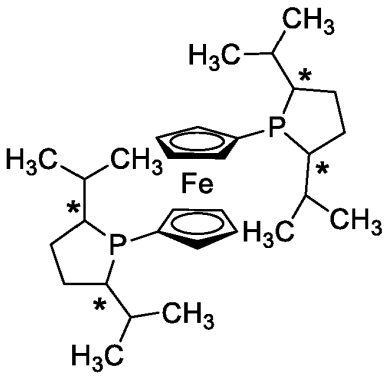
El compuesto representado por la fórmula (IX) es un derivado de Mandyphos y es preferentemente un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

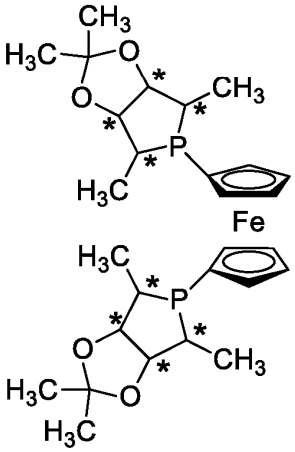


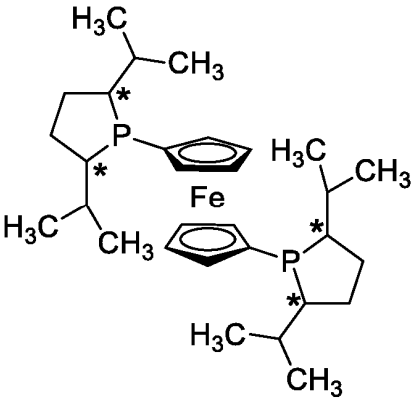
El compuesto representado por la fórmula (X) es un derivado de Ferrocelano y es preferentemente un compuesto representado por cualquiera de la siguiente fórmula:

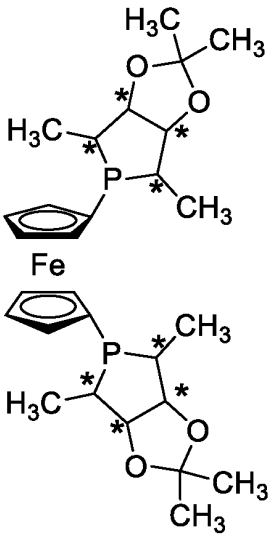




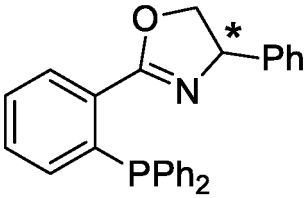


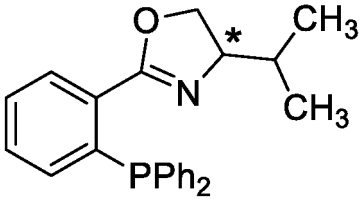


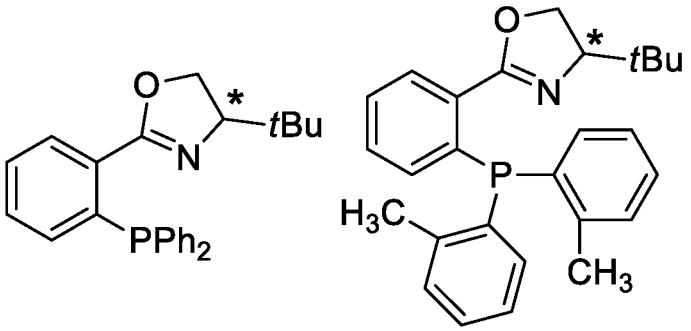




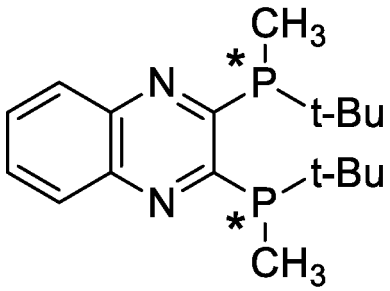
El compuesto representado por la fórmula (XI) es un derivado de PHOX y es preferentemente un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:





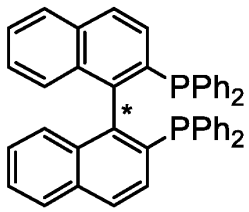


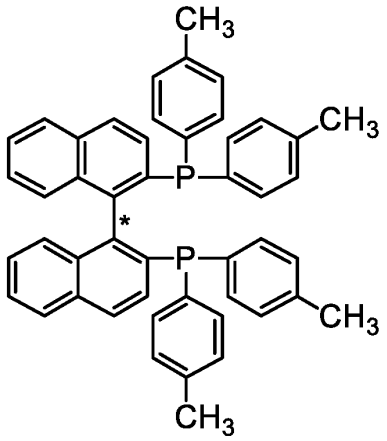
El compuesto representado por la fórmula (XII) es un derivado de QuinoxP y es preferentemente un compuesto representado por la siguiente fórmula:

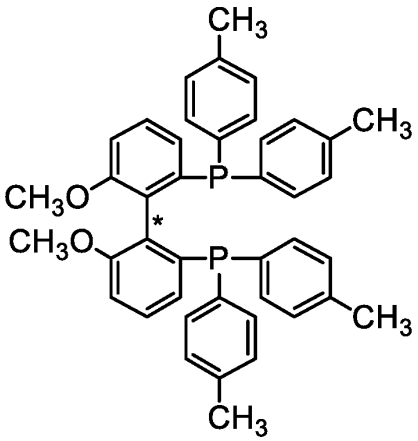


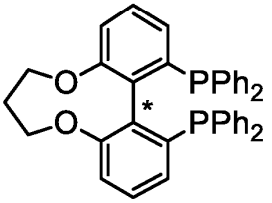
En la presente invención, el ácido de Lewis es CuOAc, CuCl, CuBr, CuI, CuOTf, $CuPF_6$, $CuBF_4$, $Cu(OAc)_2$, $Cu(OTf)_2$, o $CuSO_4$ y es más preferentemente CuOAc o $Cu(OAc)_2$.

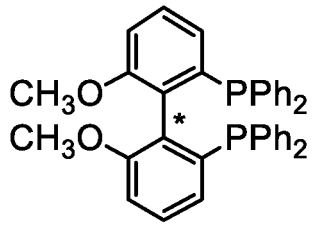
En la presente invención, una combinación preferente del ácido de Lewis y el ligando quiral es CuOAc o $Cu(OAc)_2$ como ácido de Lewis y un compuesto representado por cualquiera de las siguientes fórmulas como ligando quiral:

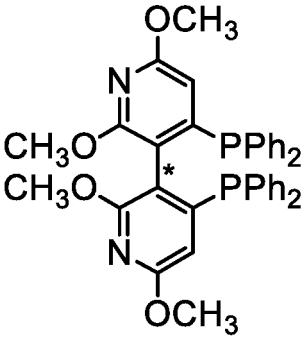


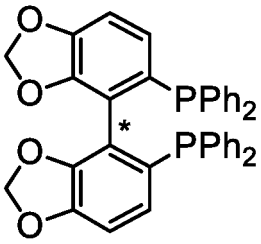


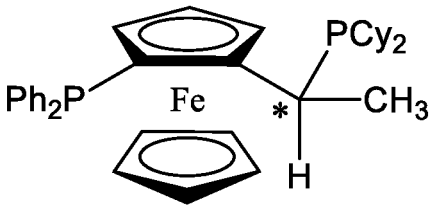


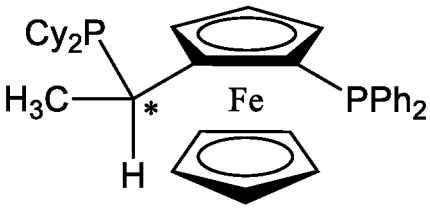


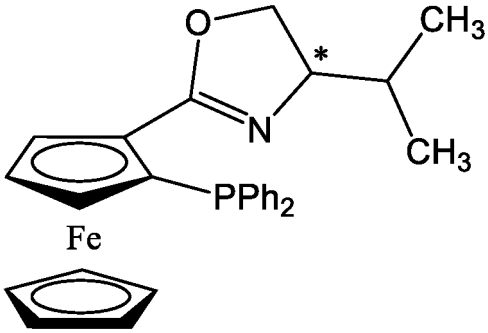


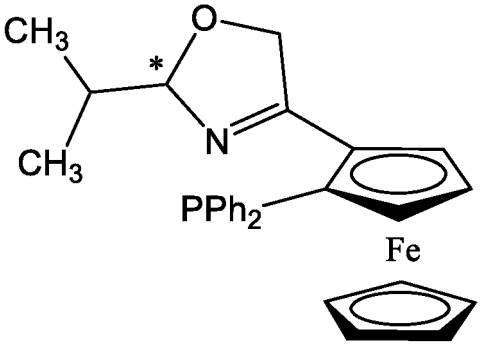


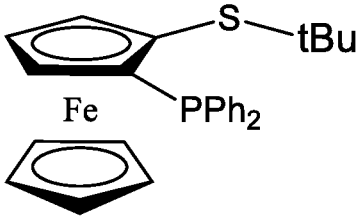


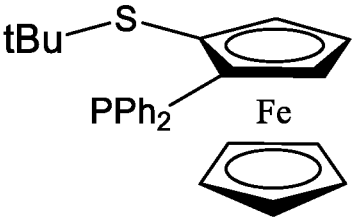










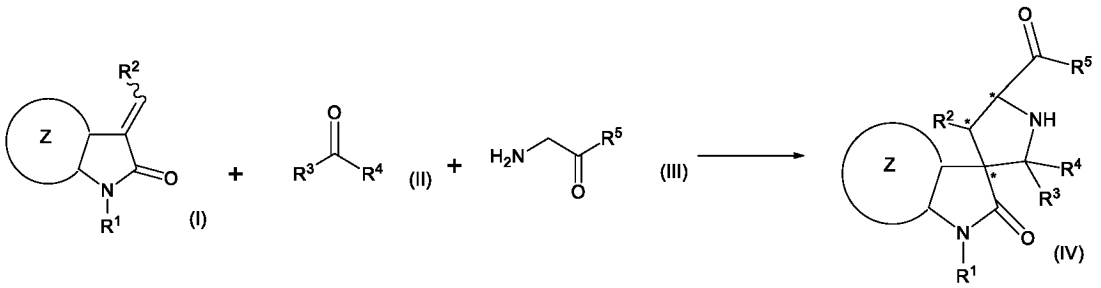


En la presente invención, el disolvente es preferentemente uno o dos seleccionados entre el grupo que consiste en N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 2-propanol, tolueno, y acetato de etilo, más preferentemente uno o dos seleccionados entre el grupo que consiste en N,N-dimetilacetamida y acetato de etilo. Alternativamente, puede usarse una mezcla de los disolventes en una proporción arbitraria.

A continuación, se describirá la presente invención. Debe entenderse que las condiciones de reacción de la presente invención no se limitan a las descritas en el presente documento. En la presente invención, un grupo funcional en un compuesto puede protegerse con un grupo protector apropiado. Ejemplos de tal grupo funcional pueden incluir un grupo hidroxi, un grupo carboxi, y un grupo amino. Para el tipo de grupo protector y condiciones para la introducción y eliminación del grupo protector, véase lo descrito en, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2006).

[Procedimiento de producción]

1) Procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV)



Un compuesto representado por la fórmula (IV) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I), un compuesto representado por la fórmula (II), y un compuesto representado por la fórmula (III) en presencia de un catalizador asimétrico preparado de un ácido de Lewis y un ligando quiral, y un disolvente. Asimismo, el compuesto representado por la fórmula (IV) puede obtenerse formando con antelación un compuesto representado por la fórmula (V) (cetimina) de un compuesto representado por la fórmula (II) y un compuesto representado por la fórmula (III) y después haciendo reaccionar la cetimina con un compuesto representado por la fórmula (I).

La reacción se realiza preferentemente en presencia de una base.

Un compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse según varias referencias (por ejemplo, WO2006/091646 y WO2012/121361).

La cantidad del compuesto representado por la fórmula (II) usada está en el intervalo de 0,5 equivalentes a 10 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (I) y está preferentemente en el intervalo de 1,0 equivalentes a 3,0 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (I).

La cantidad del compuesto representado por la fórmula (III) usada está en el intervalo de 0,5 equivalentes a 10 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (I) y esta preferentemente en el intervalo de 1,0 equivalentes a 3,0 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (I).

Ejemplos del ácido de Lewis que puede usarse incluyen un ácido de Lewis de Zn(II), un ácido de Lewis de Ag(I), un ácido de Lewis de Ni(II), un ácido de Lewis de Co (II), un ácido de Lewis de Ru(I), un ácido de Lewis de Cu(I), y un ácido de Lewis de Cu(II). El ácido de Lewis es preferentemente CuOAc, CuCl, CuBr, CuI, CuOTf, $CuPF_6$, $CuBF_4$, $Cu(OAc)_2$, $Cu(OTf)_2$, o $CuSO_4$.

En cuanto a las cantidades de ácido de Lewis y ligando quiral utilizado, el ligando se añade preferentemente en el intervalo de 0,8 a 3,0 equivalentes con respecto al ácido de Lewis y en el intervalo de 0,01 a 100 % en moles del ácido de Lewis con respecto al compuesto representado por la fórmula (I). Más preferentemente, el ligando se añade en el intervalo de 1,01 a 2,4 equivalentes con respecto al ácido de Lewis y en el intervalo de 0,5 a 20 % en moles del ácido de Lewis con respecto al compuesto (I).

Ejemplos del ligando quiral que puede usarse incluyen derivados de BINAP, derivados de MeBIPHEP, derivados de TunePHOS, derivados de P-Phos, derivados de JOSIPHOS, derivados de Walphos, derivados de FESULPHOS, derivados de Taniaphos, derivados de Jospophos, derivados de FOXAP, derivados de Mandyphos, derivados de Ferrocelano, derivados de PHOX, y derivados de QuinoxP. El ligando quiral es preferentemente un derivado de BINAP, un derivado de Tunephos, un derivado de MeBIPHEP, un derivado de P-Phos, un derivado de JOSIPHOS, un derivado de FOXAP, un derivado de FESULPHOS, o similar.

El ligando quiral puede adquirirse en, por ejemplo, Sigma-Aldrich Inc., Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Wako Pure Chemical Industries, Ltd., o Strem Chemicals Inc.

Ejemplos de la base que puede usarse incluyen: aminas terciarias tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina; bases orgánicas tales como etóxido sódico y t-butoxi potásico; y bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, acetato sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, mi carbonato potásico, y acetato potásico. La base es preferentemente una amina terciaria tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, más preferentemente trietilamina.

La cantidad de base usada está en el intervalo de 0,01 equivalentes a 10 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (I) y está preferentemente en el intervalo de 0,01 equivalentes a 0,2 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (I).

Ejemplos del disolvente incluyen: disolventes éter tales como tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano; disolventes alcohol tales como metanol, etanol, y 2-propanol; disolventes hidrocarburo tales como tolueno; disolventes nitrilo tales como acetonitrilo; disolventes éster alifático tales como acetato de etilo; y disolventes amida tales como N,N-dimetilacetamida y N,N-dimetilformamida. Estos solventes pueden usarse solos o como una mezcla en una proporción arbitraria. Preferentemente, disolventes éter tales como tetrahidrofurano, disolventes amida tales como N,N-dimetilacetamida, y disolventes éster alifático tales como acetato de etilo se usan preferentemente solos o como una

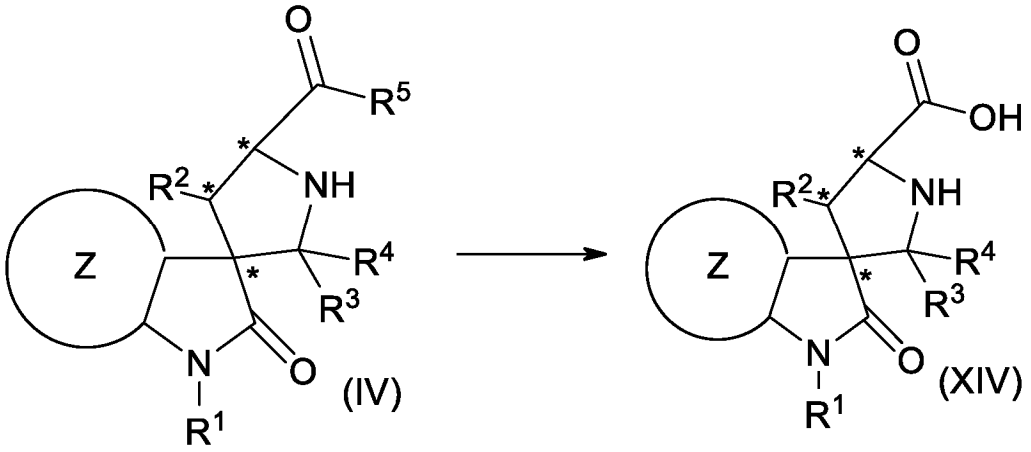
mezcla en proporción arbitraria.

La cantidad del disolvente usada está en el intervalo de 1 a 100 veces la cantidad del compuesto (I) y está preferentemente en el intervalo de 5 a 50 veces la cantidad del compuesto representado por la fórmula (I), más preferentemente en el intervalo de 8 a 25 veces la cantidad del compuesto representado por la fórmula (I).

La temperatura de reacción está en el intervalo de -88 °C a el punto de ebullición del disolvente usado y está preferentemente en el intervalo de -20 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción está en el intervalo de 30 minutos a 96 horas y está preferentemente en el intervalo de 30 minutos a 64 horas, más preferentemente en el intervalo de 30 minutos a 48 horas.

2) Procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (XIV)



Un compuesto representado por la fórmula (XIV) se obtiene por hidrólisis de un compuesto representado por la fórmula (IV) (siempre que R^5 no sea $-NR^{51}R^{52}$).

La hidrólisis puede realizarse mediante la adición de una base o un ácido en un disolvente.

Ejemplos de la base que puede usarse incluyen: bases orgánicas tales como etóxido sódico y t-butoxi potásico; y bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido de litio, carbonato sódico, hidróxido potásico, y carbonato potásico. La base es preferentemente una base inorgánica tal como hidróxido sódico, hidróxido de litio, o hidróxido potásico, más preferentemente hidróxido sódico.

La cantidad de la base usada está en el intervalo de 1 equivalente a 10 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (IV) y está preferentemente en el intervalo de 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (IV), más preferentemente en el intervalo de 1 equivalente a 3 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (IV).

Ejemplos del ácido incluyen: ácidos halohídricos tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, y ácido yodhídrico; ácidos inorgánicos, tales como ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico; ácidos alquilsulfónicos C_1-C_6 tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, y ácido etanosulfónico; ácidos arilsulfónicos tales como ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; y ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido tartárico, y ácido maleico. El ácido es preferentemente ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

La cantidad de ácido usada está en el intervalo de 1 equivalente a 100 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (IV) y está preferentemente en el intervalo de 1 equivalente a 10 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (IV).

Ejemplos del disolvente incluyen: disolventes éter tales como tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano; disolventes alcohol tales como metanol, etanol, y 2-propanol; disolventes hidrocarburo tales como tolueno; disolventes nitrilo tales como acetonitrilo; disolventes éster alifático tales como acetato de etilo; disolventes amida tales como N,N-dimetilacetamida y N,N-dimetilformamida; y disolventes halogenados tales como diclorometano y cloroformo. Estos disolventes pueden usarse solos o como una mezcla en proporción arbitraria. El disolvente es preferentemente un disolvente halogenado tal como diclorometano, un disolvente alcohol tal como metanol, o un disolvente mixto de un disolvente éter tal como tetrahidrofurano y un disolvente alcohol tal como metanol.

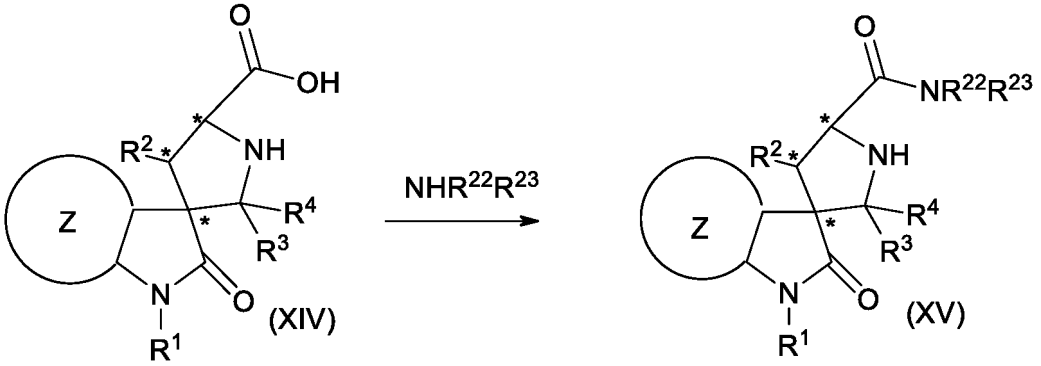
La cantidad del disolvente usada está en el intervalo de 1 a 100 veces la cantidad del compuesto representado por la fórmula (IV) y está preferentemente en el intervalo de 5 a 50 veces la cantidad del compuesto representado por la fórmula (IV), más preferentemente en el intervalo de 8 a 25 veces la cantidad del compuesto representado por la

fórmula (IV).

La temperatura de reacción está en el intervalo de -88 °C a el punto de ebullición del disolvente usado y está preferentemente en el intervalo de -20 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción está en el intervalo de 30 minutos a 96 horas y está preferentemente en el intervalo de 30 minutos a 64 horas, más preferentemente en el intervalo de 30 minutos a 48 horas.

3) Procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (XV)



Un compuesto representado por la fórmula (XV) se obtiene por condensación de un compuesto representado por la fórmula (XIV) con una amina $NHR^{22}R^{23}$ usando un agente de condensación en un disolvente. La amina puede producirse según varias referencias (por ejemplo, WO2006/091646 y WO2012/121361).

La cantidad de la amina usada está en el intervalo de 0,5 equivalentes a 10 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (XIV) y está preferentemente en el intervalo de 1,0 equivalente a 2,0 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (XIV).

Ejemplos de la gente de condensación incluyen: éster de dialquilo inferior de ácido azodicarboxílico-trifenilfosfinas tal como éster de dietil o de ácido azodicarboxílico-trifenilfosfina; derivados de carbodiimida tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI); haluros de 2-halo-1-alquilpiridinio inferior tales como yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio; diarilfosforilazidas tales como difenilfosforilazida (DPPA); cloruros de fosforilo tales como cloruro de dietilfosforilo; derivados de imidazol tales como N,N'-carbodiimidazol (CDI); derivados de benzotriazol tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP); y derivados de triazina tales como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM). El agente de condensación es preferentemente 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), difenilfosforilazida (DPPA), o cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM).

La cantidad del agente de condensación usada está en el intervalo de 1 equivalente a 10 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (XIV) y está preferentemente en el intervalo de 1 equivalente a 5 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (XIV), más preferentemente en el intervalo de 1 equivalente a 2 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (XIV).

Ejemplos del disolvente que puede usarse incluyen: disolventes éter tales como tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano; disolventes alcohol tales como metanol, etanol, y 2-propanol; disolventes hidrocarburo tales como tolueno; disolventes nitrilo tales como acetonitrilo; disolventes éster alifático tales como acetato de etilo; y disolventes amida tales como N,N-dimetilacetamida y N,N-dimetilformamida. El disolvente es preferentemente un disolvente amida tal como N,N-dimetilacetamida.

La cantidad del disolvente usada está en el intervalo de 1 a 100 veces la cantidad del compuesto representado por la fórmula (XIV) y está preferentemente en el intervalo de 3 a 50 veces la cantidad del compuesto representado por la fórmula (XIV), más preferentemente en el intervalo de 5 a 25 veces la cantidad del compuesto representado por la fórmula (XIV).

La temperatura de reacción está en el intervalo de -88 °C a el punto de ebullición del disolvente usado y está preferentemente en el intervalo de -20 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción está en el intervalo de 30 minutos a 96 horas y está preferentemente en el intervalo de 30 minutos a 64 horas, más preferentemente en el intervalo de 30 minutos a 48 horas.

Ejemplos

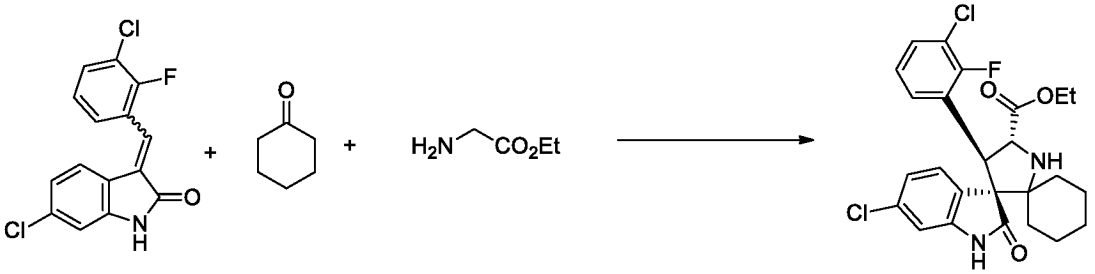
En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle por referencia a Ejemplos. Sin embargo, el ámbito de la presente invención no se pretende que se limite por ellos.

Las abreviaturas usadas en los Ejemplos son como se definen a continuación. mg: miligramo, g: gramo, ml: mililitro, l: litro, MHz: megahercio.

En los siguientes Ejemplos, los espectros de resonancia magnética nuclear (posteriormente denominados RMN ^{1}H; 500 MHz) se indicaron mediante el valor δ (ppm) de desplazamiento químico con tetrametilsilano como estándar. Para los patrones de división, s: singlete, d: doblete, t: triplete, c: cuadruplete, m: multiplete, y a: ancho. En los presentes Ejemplos, se realizó "UHPLC" o "cromatografía líquida de ultraalto rendimiento" usando Prominence UFLC (Shimadzu Corp.).

[Ejemplo 1]

(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo



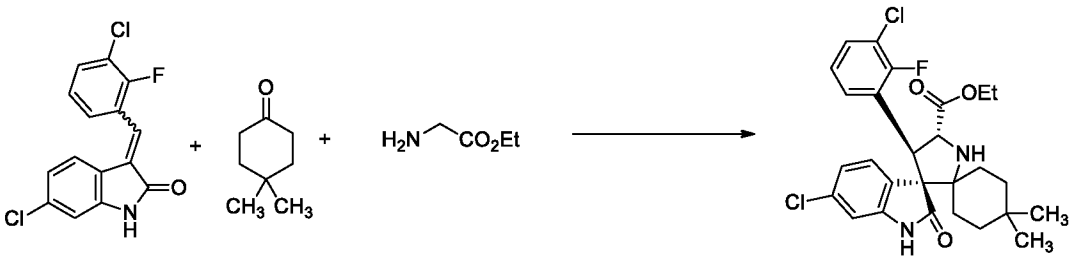
A una mezcla de (3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorobencilideno)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2006/091646) (99,9 mg, 0,32 mmol), (R)-BINAP (12,1 mg, 0,019 mmol), y CuOAc (2,0 mg, 0,016 mmol), una solución de ciclohexanona (50,4 µl, 0,49 mmol), éster de etilo de glicina (39,6 µl, 0,39 mmol) y trietilamina (6,8 µl, 0,049 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2,0 ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo (2 ml), agua (1 ml), y solución acuosa al 20 % de cloruro amónico (1 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces (2 ml cada una), y las capas orgánicas se combinaron y después lavaron con agua tres veces (5 ml cada uno). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida. Al residuo, acetato de etilo (6 ml) y gel de sílice (500 mg) se añadieron, y el gel de sílice se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió etanol (1,25 ml), después se añadió agua (1 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido depositado se filtró y se secó a presión reducida a 40 °C para obtener el compuesto del título (102,9 mg, rendimiento: 65 %, 91 % ee) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,91-1,60 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,38-1,74 (m, 6H), 1,87-2,0 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 4,07-4,20 (m, 2H), 4,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,65 (s, 1H).

(Condiciones para cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK IC 4,6 x 250 mm, 5 µm
Fase móvil: tampón AcOH 10 mM:MeCN = 40:60
Caudal: 1,0 min/min
Temperatura de columna: 40 °C
Longitud de onda de detección: 254 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 14,1 min, enantiómero = 11,4 min

[Ejemplo 2]

(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo



A una mezcla de (3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorobencilideno)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2006/091646) (98,7 mg), (R)-BINAP (12,1 mg, 0,019 mmol), y CuOAc (2,0 mg, 0,016 mmol), una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (61,4 mg, 0,48 mmol), éster de etilo de glicina (39,5 µl, 0,39 mmol) y trietilamina (6,8 µl, 0,049 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2,0 ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo (2 ml), agua (1 ml), y solución acuosa al 20 % de cloruro amónico (1 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces (2 ml cada una), y las capas orgánicas se combinaron y después lavaron con agua tres veces (5 ml cada uno). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida. Al residuo, acetato de etilo (6 ml) y gel de sílice (500 mg) se añadieron, y el gel de sílice se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió etanol (1,0 ml), después se añadió agua (1 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido depositado se filtró y se secó a presión reducida a 40 °C para obtener el compuesto del título (137 mg, rendimiento: 82 %, 94 % ee) en forma de un sólido.

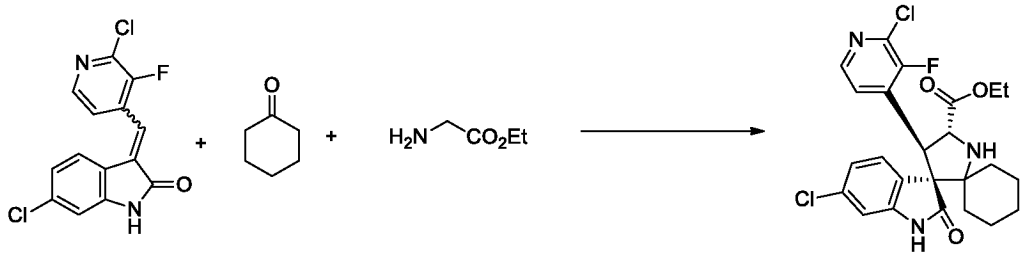
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,67 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 1,10-1,19 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,25-1,33 (m, 1H), 1,44-1,72 (m, 3H), 1,87-2,01 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 4,07-4,21 (m, 2H), 4,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 1,5Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,81 (s, 1H).

(Condiciones para HPLC para medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK OD-3R 4,6 x 150 mm, 3 µm
Fase móvil: tampón fosfato 10 mM:MeCN = 40:60
Caudal: 1,0 min/min
Temperatura de columna: 40 °C
Longitud de onda de detección: 254 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 13,8 min, enantiómero = 12,9 min

[Ejemplo 3]

(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo



A una mezcla de (3E/Z)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2012/121361) (99,2 mg), (R)-BINAP (12,1 mg, 0,019 mmol), y CuOAc (2,0 mg, 0,016 mmol), una solución de ciclohexanona (50,4 µl, 0,49 mmol), éster de etilo de glicina (39,6 µl, 0,39 mmol) y trietilamina (6,8 µl, 0,049 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2,0 ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 18 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo (2 ml), agua (1 ml), y solución acuosa al 20 % de cloruro amónico (1 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces (2 ml cada una), y las capas orgánicas se combinaron y después lavaron con agua tres veces (5 ml cada uno). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [heptano:acetato de etilo = 1:1 (v/v)]. Al residuo obtenido, se añadió etanol (1,0 ml), después se añadió agua (1 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido depositado se filtró y se secó a presión reducida a 40 °C para obtener el compuesto del título (101,2 mg, rendimiento: 64 %, 99 % ee) en forma de un sólido.

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,9-1,1 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,44 (td, J = 12,9, 3,2 Hz, 1H)m, 1,48-1,70 (m, 1H), 3,2 (s, 1H), 4,12-4,20 (m, 2H), 4,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,07

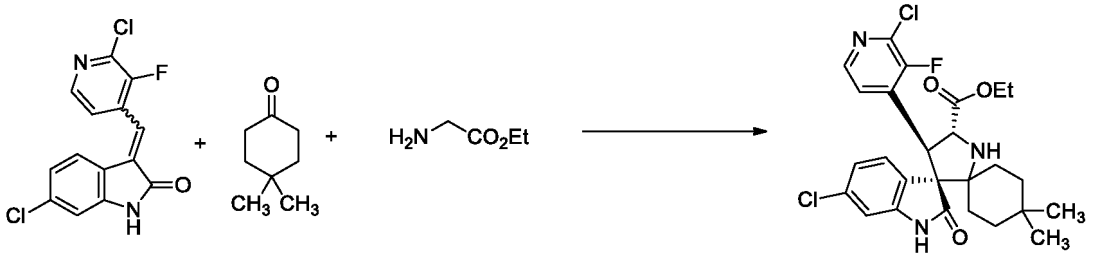
(dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,5-7,56 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

(Condiciones para HPLC para medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK OD-3R 4,6 x 150 mm, 3 µm
Fase móvil: tampón fosfato 10 mM:MeCN = 40:60
Caudal: 1,0 min/min
Temperatura de columna: 40 °C
Longitud de onda de detección: 254 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 7,7 min, enantiómero = 8,7 min

[Ejemplo 4]

(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo



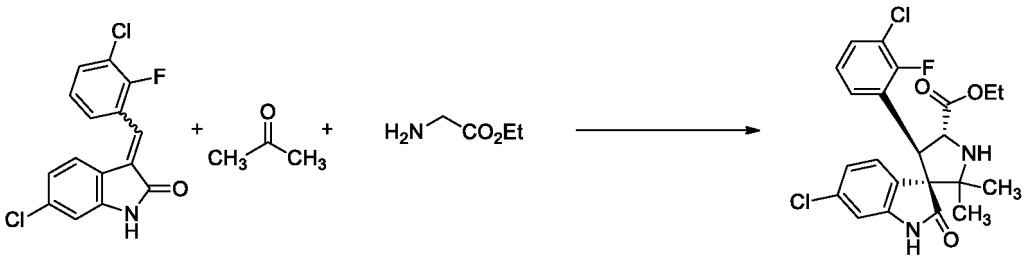
A una mezcla de (3E/Z)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2012/121361) (100,7 mg), (R)-BINAP (12,1 mg, 0,019 mmol), y CuOAc (2,0 mg, 0,016 mmol), una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (61,4 mg, 0,48 mmol), éster de etilo de glicina (39,5 µl, 0,39 mmol) y trietilamina (6,8 µl, 0,049 mmol) en N,N-dimetilacetamida (2,0 ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 14 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo (2 ml), agua (1 ml), y solución acuosa al 20 % de cloruro amónico (1 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces (2 ml cada una), y las capas orgánicas se combinaron y después lavaron con agua tres veces (5 ml cada uno). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida. Al residuo, acetato de etilo (6 ml) y gel de sílice (500 mg) se añadieron, y el gel de sílice se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadió etanol (1,0 ml), después se añadió agua (1 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido depositado se filtró y se secó a presión reducida a 40 °C para obtener el compuesto del título (134,9 mg, rendimiento: 80 %, 99 % ee) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,67 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 1,11-1,21 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24-1,34 (m, 1H), 1,43-1,58 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 4,10-4,21 (m, 2H), 4,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,5-7,55 (m, 1H), 7,68 (a s, 1H), 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

(Condiciones para HPLC para medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK OD-3R 4,6 x 150 mm, 3 µm
Fase móvil: tampón fosfato 10 mM:MeCN = 40:60
Caudal: 1,0 min/min
Temperatura de columna: 40 °C
Longitud de onda de detección: 254 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 9,4 min, enantiómero = 10,5 min

[Ejemplo 5]

(3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-3',3'-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de etilo



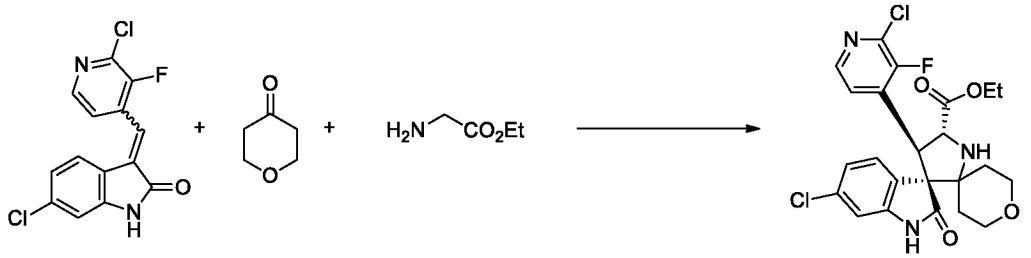
A una mezcla de (3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorobencilideno)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2006/091646) (50,8 mg, 0,16 mmol), (R)-BINAP (6,1 mg, 0,01 mmol), y CuOAc (1,0 mg, 0,008 mmol), una solución de acetona (23,8 µl, 0,32 mmol), éster de etilo de glicina (26,4 µl, 0,26 mmol) y trietilamina (3,4 µl, 0,024 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 42 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo (1 ml), agua (0,5 ml), y solución acuosa al 20 % de cloruro amónico (0,5 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces (1 ml cada una), y las capas orgánicas se combinaron y después lavaron con agua tres veces (2,5 ml cada uno). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [heptano:acetato de etilo:trietilamina = 50:50:1 (v/v)] y se secó a presión reducida a 40 °C para obtener una mezcla del compuesto del título y diastereómeros (66,8 mg, rendimiento: 90 %, relación de diastereómeros: 84 (compuesto del título):13:3, pureza óptica del compuesto del título: 92 % ee) en forma de un compuesto aceitoso.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,07 (s, 3H), 1,17 (t, J =7,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 3,40-3,62 (m, 1H), 4,07-4,23 (m, 2H), 4,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,75-6,80 (m, 1H), 6,80 (d, J = 1,5Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 8,62 (s, 1H).

(Condiciones para HPLC para medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK IC 4,6 x 250 mm, 5 µm
Fase móvil: 0,1 % de HCOOH ac.: MeCN = 70:30
Caudal: 1,0 min/min
Temperatura de columna: 27 °C
Longitud de onda de detección: 254 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 10,3 min, enantiómero = 11,1 min

[Ejemplo 6]

(3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrodiespiro[indol-3,3'-pirrolidina-2',4"-piran]-5'-carboxilato de etilo



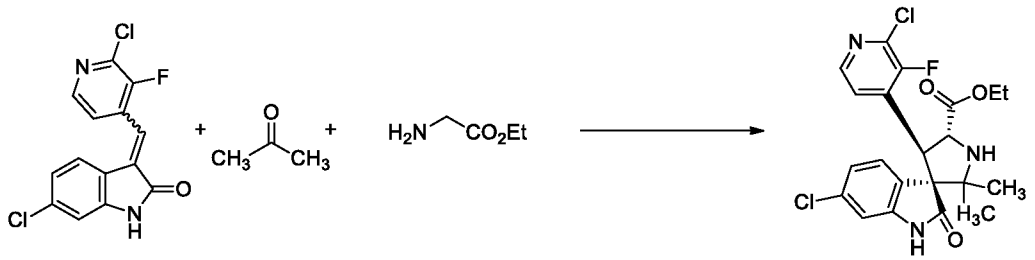
A una mezcla de (3E/Z)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2012/121361) (48,7 mg, 0,16 mmol), (R)-BINAP (6,1 mg, 0,01 mmol), y CuOAc (1,0 mg, 0,008 mmol), una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (22,4 µl, 0,24 mmol), éster de etilo de glicina (20 µl, 0,20 mmol) y trietilamina (3,4 µl, 0,024 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 42 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo (1 ml), agua (0,5 ml), y solución acuosa al 20 % de cloruro amónico (0,5 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces (1 ml cada una), y las capas orgánicas se combinaron y después lavaron con agua tres veces (2,5 ml cada uno). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [heptano:acetato de etilo:trietilamina = 50:50:1 (v/v)] y se secó a presión reducida a 40 °C para obtener una mezcla del compuesto del título y diastereómeros (74,9 mg, rendimiento: 96 %, relación de diastereómeros: 75 (compuesto del título):20:5, pureza óptica del compuesto del título: 98 % ee) en forma de un compuesto aceitoso.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,31-1,41 (m, 1H), 1,42-1,50 (m, 1H), 1,85-1,98 (m, 2H), 3,18-3,38 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 1H), 3,88-4,06 (m, 1H), 4,08-4,20 (m, 2H), 4,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 8,06 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H).

(Condiciones para HPLC para medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK IC 4,6 x 250 mm, 5 µm
Fase móvil: tampón AcOH 10 mM: MeCN = 40:60
Caudal: 1,0 min/min
Temperatura de columna: 27 °C
Longitud de onda de detección: 220 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 26,2 min, enantiómero = 22,8 min

[Ejemplo 7]

(3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-3',3'-dimetil-2-oxo-1,2-dihidroespiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de etilo



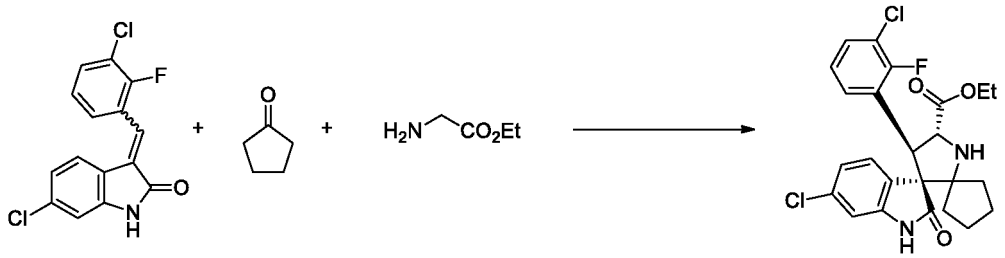
A una mezcla de (3E/Z)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2012/121361) (51 mg, 0,16 mmol), (R)-BINAP (6,1 mg, 0,01 mmol), y CuOAc (1,0 mg, 0,008 mmol), una solución de acetona (17,8 µl, 0,24 mmol), éster de etilo de glicina (20 µl, 0,20 mmol) y trietilamina (3,4 µl, 0,024 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 42 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo (1 ml), agua (0,5 ml), y solución acuosa al 20 % de cloruro amónico (0,5 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces (1 ml cada una), y las capas orgánicas se combinaron y después lavaron con agua tres veces (2,5 ml cada uno). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [heptano:acetato de etilo:trietilamina = 50:50:1 (v/v)] y se secó a presión reducida a 40 °C para obtener una mezcla del compuesto del título y diastereómeros (68,9 mg, rendimiento: 92 %, relación de diastereómeros: 87 (compuesto del título):13, pureza óptica del compuesto del título: 98 % ee) en forma de un compuesto aceitoso.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,08 (s, 3H), 1,20 (t, J =7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 3H), 3,40-3,65 (m, 1H), 4,09-4,26 (m, 2H), 4,54 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

(Condiciones para HPLC para medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK AS-RH 4,6 x 150 mm, 5 µm
Fase móvil: tampón AcOH 10 mM: MeCN = 60:40
Caudal: 1,0 min/min
Temperatura de columna: 40 °C
Longitud de onda de detección: 254 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 8,4 min, enantiómero = 7,1 min

[Ejemplo 8]

(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclopentano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo



A una mezcla de (3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorobencilideno)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2006/091646)

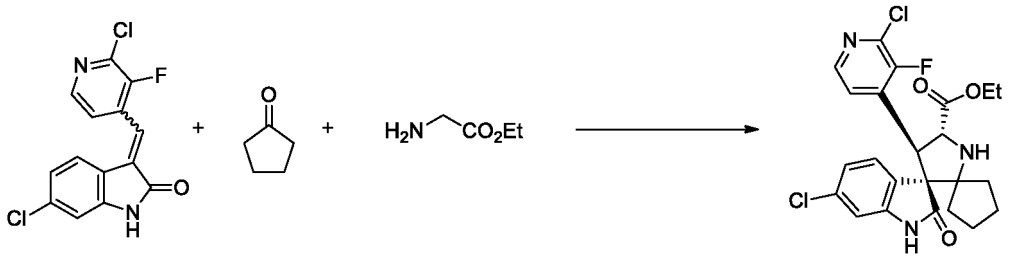
(52,1 mg, 0,17 mmol), (R)-BINAP (6,1 mg, 0,01 mmol), y CuOAc (1,0 mg, 0,008 mmol), una solución de ciclopentanona (28,7 µl, 0,32 mmol), éster de etilo de glicina (26,4 µl, 0,26 mmol) y trietilamina (3,4 µl, 0,024 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 42 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo (1 ml), agua (0,5 ml), y solución acuosa al 20 % de cloruro amónico (0,5 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces (1 ml cada una), y las capas orgánicas se combinaron y después lavaron con agua tres veces (2,5 ml cada uno). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [heptano:acetato de etilo:trietilamina = 100:50:1,5 (v/v)] y secó a presión reducida a 40 °C para obtener una mezcla del compuesto del título y diastereómeros (69 mg, rendimiento: 86 %, relación de diastereómeros: 84 (compuesto del título):14:2, pureza óptica del compuesto del título: 99 % ee) en forma de un compuesto aceitoso.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,22-1,30 (m, 1H), 1,32-1,42 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,66-1,83 (m, 2H), 1,86-1,97 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 3,25-3,64 (m, 1H), 4,07-4,23 (m, 2H), 4,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,72-6,77 (m, 1H), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 8,68 (s, 1H).

(Condiciones para HPLC para medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK IC 4,6 x 250 mm, 5 µm
Fase móvil: 0,1 % de HCOOH ac.: MeCN = 50:50
Caudal: 1,0 min/min
Temperatura de columna: 27 °C
Longitud de onda de detección: 220 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 6,0 min, enantiómero = 5,6 min

[Ejemplo 9]

(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclopentano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo



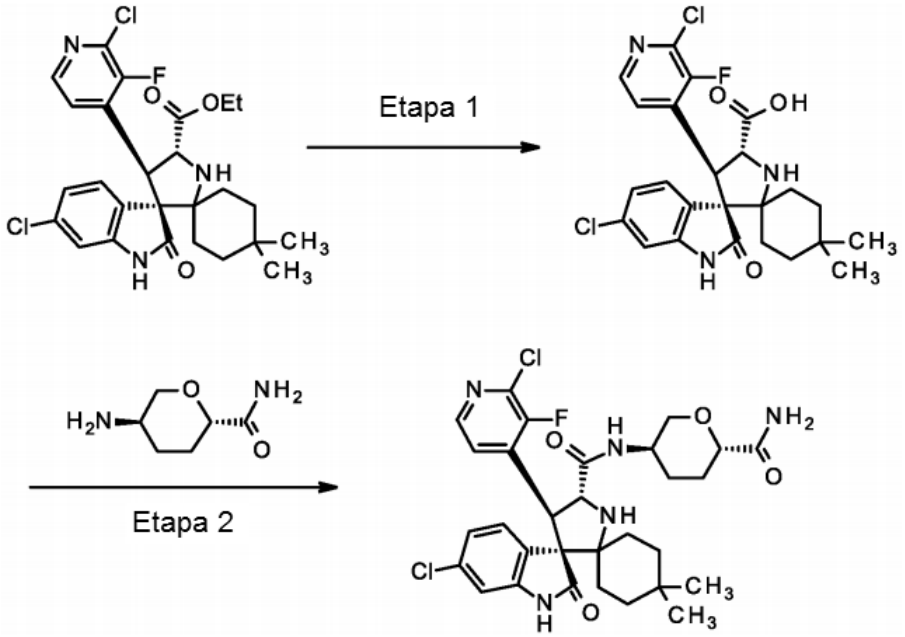
A una mezcla de (3E/Z)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2012/121361) (50,9 mg, 0,16 mmol), (R)-BINAP (6,1 mg, 0,01 mmol), y CuOAc (1,0 mg, 0,008 mmol), una solución de ciclopentanona (21,6 µl, 0,24 mmol), éster de etilo de glicina (20 µl, 0,20 mmol) y trietilamina (3,4 µl, 0,024 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 42 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo (1 ml), agua (0,5 ml), y solución acuosa al 20 % de cloruro amónico (0,5 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces (1 ml cada una), y las capas orgánicas se combinaron y después lavaron con agua tres veces (2,5 ml cada uno). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [heptano:acetato de etilo:trietilamina = 50:50:1 (v/v)] y secó a presión reducida a 40 °C para obtener una mezcla del compuesto del título y diastereómeros (69,1 mg, rendimiento: 88 %, relación de diastereómeros: 87 (compuesto del título):13, pureza óptica del compuesto del título: 98 % ee) en forma de un compuesto aceitoso.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,22-1,30 (m, 1H), 1,32-1,43 (m, 1H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,66-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 1H), 3,40-3,62 (m, 1H), 4,08-4,24 (m, 2H), 4,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H).

(Condiciones para HPLC para medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK IC 4,6 x 250 mm, 5 µm
Fase móvil: 0,1 % de HCOOH ac.: MeCN = 50:50
Caudal: 1,0 min/min
Temperatura de columna: 27 °C
Longitud de onda de detección: 220 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 6,7 min, enantiómero = 13,3 min

[Ejemplo 10]

(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxamida



[Etapa 1]

Ácido (4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxílico

A una solución del compuesto (5,00 g, 9,61 mmol) obtenido en el Ejemplo 4 en metanol (25 ml) y tetrahidrofurano (25 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (18,3 ml, 18,3 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 41,5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 3 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado con enfriamiento en hielo. Se añadió agua (75 ml) gota a gota a ello, y la mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido depositado se filtró a 0 °C y secó a presión reducida a 40 °C para obtener el compuesto del título (4,52 g, rendimiento: 96 %) en forma de un sólido.

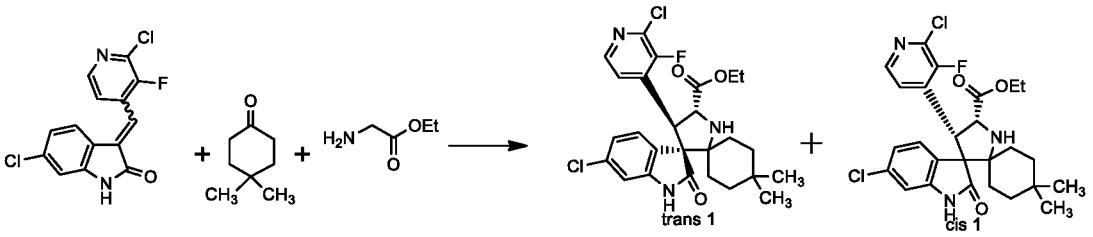
[Etapa 2]

(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxamida

A una solución del compuesto (2,00 g, 4,06 mmol) obtenido en la etapa 1 precedente en N,N-dimetilacetamida (20 ml), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (310 mg, 2,02 mmol), (2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-carboxamida (WO2012/121361) (707 mg, 4,90 mmol), diisopropiletilamina (850 µl, 4,88 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (934 mg, 4,87 mmol) se añadieron, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 47,5 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces (20 ml cada una), y las capas orgánicas se combinaron y después lavaron con agua tres veces (20 ml cada uno). El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, acetonitrilo (30 ml) se añadió después, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y el sólido depositado se filtró después y secó a presión reducida a 40 °C para obtener el compuesto del título (2,13 g, rendimiento: 80 %) en forma de un sólido.

[Ejemplo 11]

11-1) Influencia de diversos catalizadores asimétricos



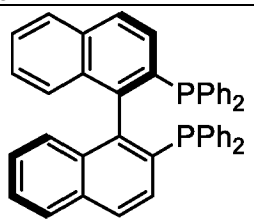
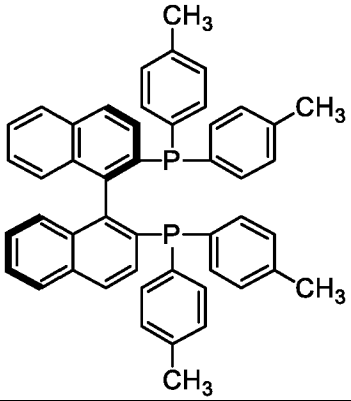
A una solución de (3E/Z)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2012/121361), 4,4-dimetilciclohexanona (1,5 equiv.), éster de etilo de glicina (1,2 equiv.), y trietilamina (15 % en moles) en THF (10 veces cantidad), una solución de catalizador preparada separadamente agitando un ácido de Lewis (5 % en moles), un ligando quiral (6 % en moles), y THF (10 veces cantidad) durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 a 16 horas. Después, la pureza óptica y el rendimiento HPLC del compuesto obtenido trans-1 (((3'S,4'R,5'S)-6''-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2''-oxo-1'',2''-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3''-indol]-5'-carboxilato de etilo) se midieron por HPLC.

(Condiciones para HPLC para medición de pureza óptica)

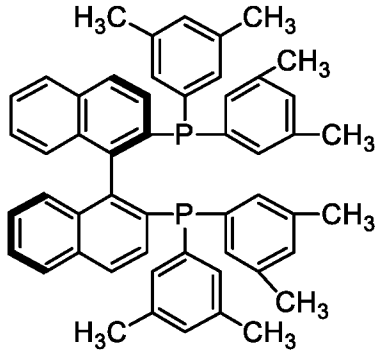
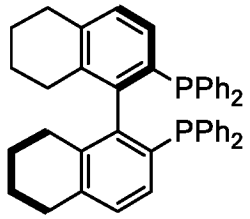
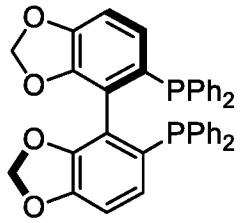
Columna: CHIRALPAK OD-3R 4,6 x 150 mm, 3 µm
Fase móvil: tampón fosfato 10 mM:MeCN = 40:60
Caudal: 1,0 min/min
Temperatura de columna: 40 °C
Longitud de onda de detección: 254 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 13,8 min, enantiómero = 12,9 min

Los resultados principales se muestran en la Tabla 1

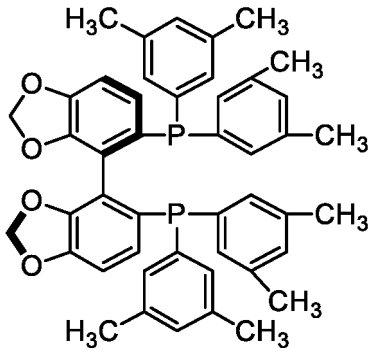
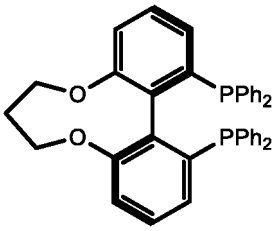
[Tabla 1-1]

N.º	Ácido de Lewis / Ligando	AgOAc (% ee)	$Cu(OTf)_2$ (% ee)	CuOAc % ee (% rendimiento)
1		31,9	34,1	88,0 (76,8)
2		34,9	36,6	88,8 (76,3)

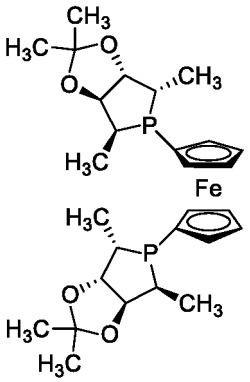
(continuación)

N.º	Ácido de Lewis / Ligando	AgOAc (% ee)	$Cu(OTf)_2$ (% ee)	CuOAc % ee (% rendimiento)
3		32,1	18,7	76,2
4		19,1	45,8	72,6
5		51,6	29,4	89,0 (74,2)

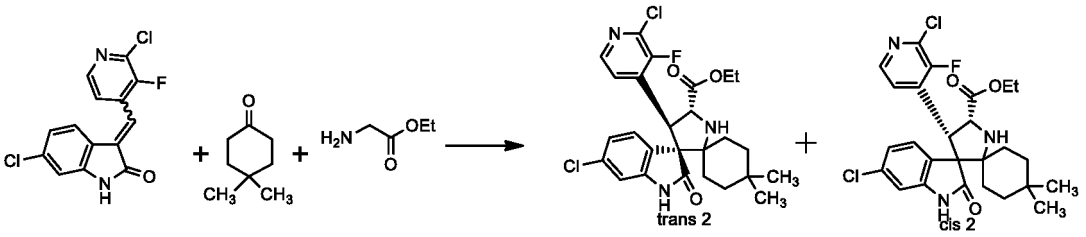
[Tabla 1-2]

6		26,0	27,9	72,5
7		48,9	--	86,9 (76,3)

(continuación)

8		32,9	--	43,9

11-2) Influencia de diversos disolventes



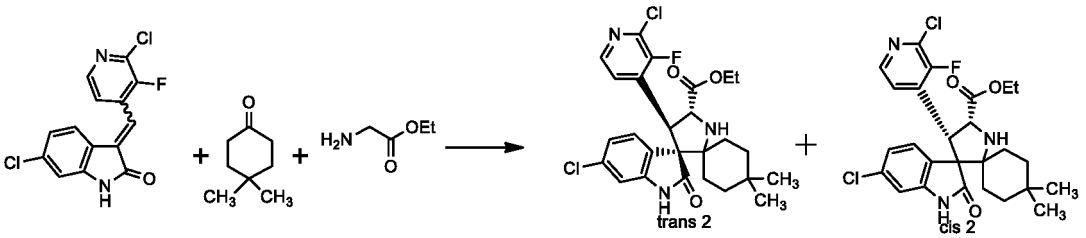
A (3E/Z)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2012/121361), 4,4-dimetilciclohexanona (1,5 equiv.), éster de etilo de glicina (1,2 equiv.), trietilamina (15 % en moles), y un disolvente (10 veces cantidad), una solución de catalizador preparada separadamente agitando CuOAc (5 % en moles), (S)-BINAP (6 % en moles), y un disolvente (10 veces cantidad) durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21,5 horas. Después, el rendimiento HPLC y pureza óptica del compuesto obtenido trans-2 ((3'S,4'R,5'S)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo) se midieron por HPLC.

Los resultados principales se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

N.º	Disolvente	Rendimiento HPLC (%)	ee (%)	trans/cis
1	THF	78,7	91,3	92/8
2	MeOH	-	66,2	84/16
3	EtOH	-	72,8	86/14
4	IPA	-	83,8	85/15
5	tolueno	-	87,5	9/1
6	MeCN	-	56,4	86/14
7	DMAc	85,2	97,1	94/6
8	DME	85,5	93,4	93/7
9	AcOEt	-	88,7	92/8

11-3) Estudio en ácido de Lewis Cu(I)



A (3E/Z)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2012/121361), 4,4-dimetilciclohexanona (1,5 equiv.), éster de etilo de glicina (1,2 equiv.), trietilamina (15 % en moles), y N,N-

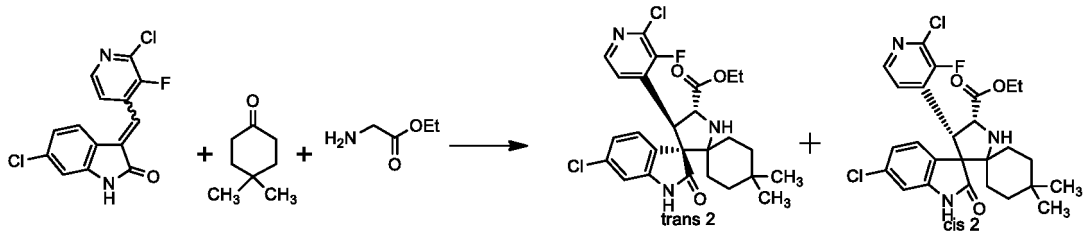
dimetilacetamida (10 veces cantidad), una solución de catalizador preparada separadamente agitando ácido de Lewis de Cu(I) (5 % en moles), (S)-BINAP (6 % en moles), y N,N-dimetilacetamida (10 veces cantidad) durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 A 21,5 horas. Después, el rendimiento HPLC y la pureza óptica del compuesto obtenido trans-2 ((3'S,4'R,5'S)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo) se midieron por HPLC.

Los resultados principales se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

N.º	Ácido de Lewis	Rendimiento HPLC (%)	ee (%)	trans/cis
1	CuOAc	85,2	97,1	94/6
2	CuCl	38,2	52,8	87/13
3	CuBr	55,9	76,4	92/8
4	CuI	72,9	89	94/6
5	Cu2O	25,4	23,5	83/17
6	$(CuOTf)_2$ tolueno	84,1	95	93/7
7	$Cu(CH_3CN)_4PF_6$	88,6	95,9	95/5
8	$Cu(CH_3CN)_4BF_4$	89,1	95,8	94/6

11-4) Estudio en ácido de Lewis de Cu(II)



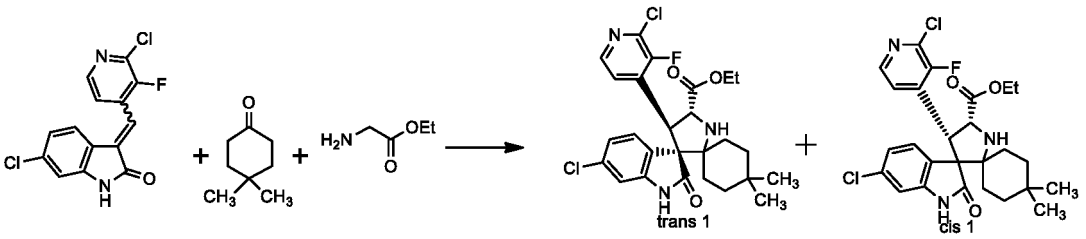
(3E/Z)-6-Cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2012/121361), 4,4-dimetilciclohexanona (1,5 equiv.), éster de etilo de glicina (1,2 equiv.), ácido de Lewis de Cu(II) (5 % en moles), (R)-BINAP (6 % en moles), y N,N-dimetilacetamida (20 veces cantidad) se agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno. Después, el rendimiento UPLC y la pureza óptica del compuesto obtenido trans-2 ((3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo) se midieron por UPLC y HPLC, respectivamente.

Los resultados principales se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

N.º	Ácido de Lewis	Rendimiento HPLC (%)	ee (%)	trans/cis
1	$Cu(OAc)_2.H_2O$	79,4	97,1	95/5
2	$Cu(OTf)_2$	58,5	88,5	92/8
3	$CuSO_4.5H_2O$	53,4	83,1	92/8
4	CuO	14,3	-13,3	49/51
5	$CuCl_2$	17,8	-6,7	72/28
6	$CuBr_2$	19,0	-3,3	74/26
7	$CuCO_3.Cu(OH)_2.H_2O$	13,8	-15,8	74/26
*: El signo "-" en la columna "ee" indica que el compuesto trans-2 ((3'S,4'R,5'S)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo) fue un producto principal.				

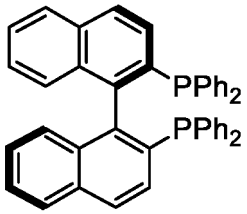
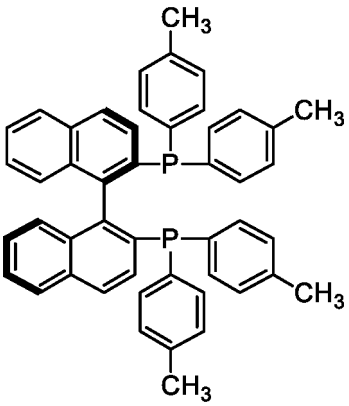
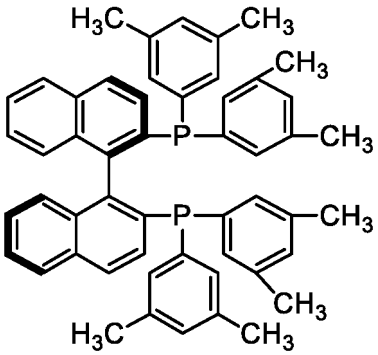
11-5) Estudio usando CuOAc y diversos ligandos quirales



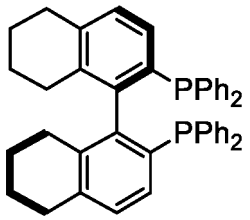
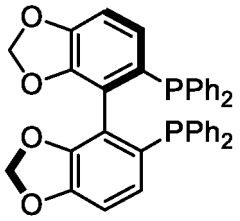
A una solución de (3E/Z)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2012/121361), 4,4-dimetilciclohexanona (1,5 equiv.), éster de etilo de glicina (1,2 equiv.), y trietilamina (15 % en moles) en THF (10 veces cantidad), una solución de catalizador preparada separadamente agitando CuOAc (5 % en moles), un ligando quiral (6 % en moles), y THF (10 veces cantidad) durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 a 16 horas. Después, el rendimiento y la pureza óptica del compuesto obtenido trans-1 ((3'S,4'R,5'S)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo) se midieron por HPLC.

Los resultados principales se muestran en la Tabla 5.

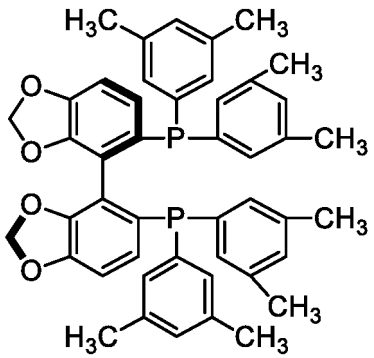
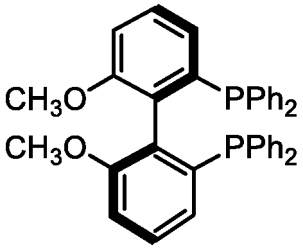
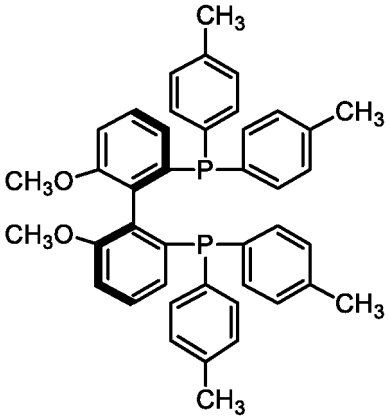
[Tabla 5-1]

N.º	Ligando	% ee	% rendimiento
1		88,0	76,8
2		88,8	76,3
3		76,2	-

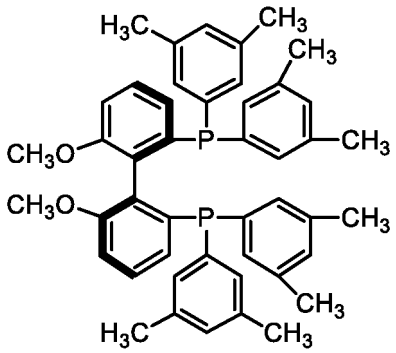
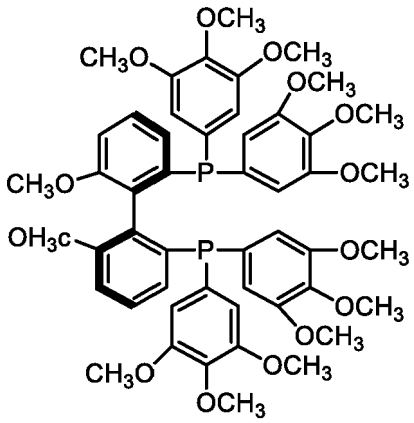
(continuación)

N.º	Ligando	% ee	% rendimiento
4		72,6	-
5		89,0	74,2

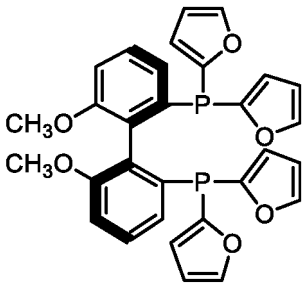
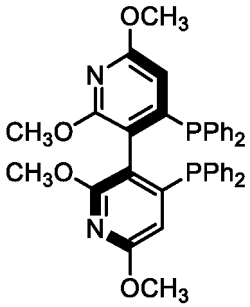
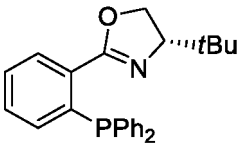
[Tabla 5-2]

6		72,5	-
7		91,4	79,2
8		90,2	76,9

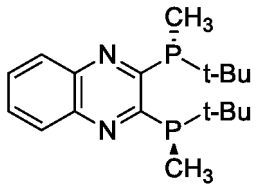
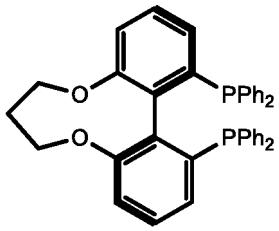
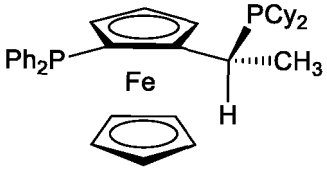
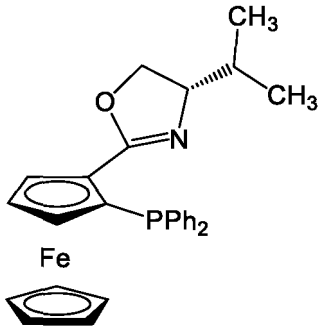
(continuación)

9		76,1	-
10		59,9	-

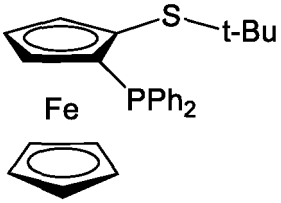
[Tabla 5-3]

11		51,4	-
12		91,9	78,0
13		-54,1	-

(continuación)

14		53,0	-
15		86,9	76,3
16		-85,9	71,0
17		-94,6	73,7

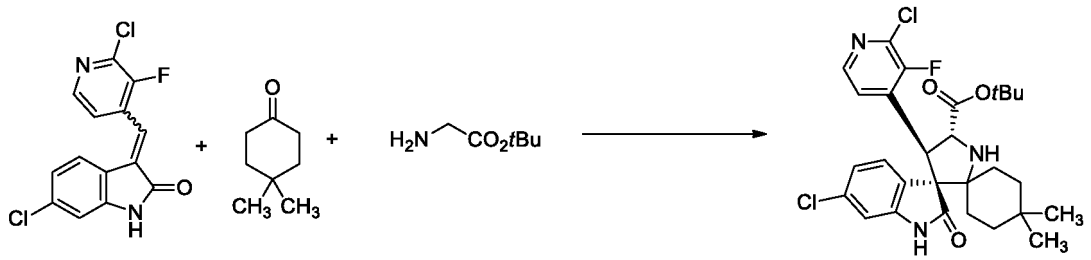
[Tabla 5-4]

18		-86,2	75,5

*: El signo "-" en la columna "ee" indica que el compuesto trans-2 ((3'S,4'R,5'S)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de etilo) fue un producto principal.

[Ejemplo 12]

(3'R,4'S,5'R)-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxilato de *terc*-butilo



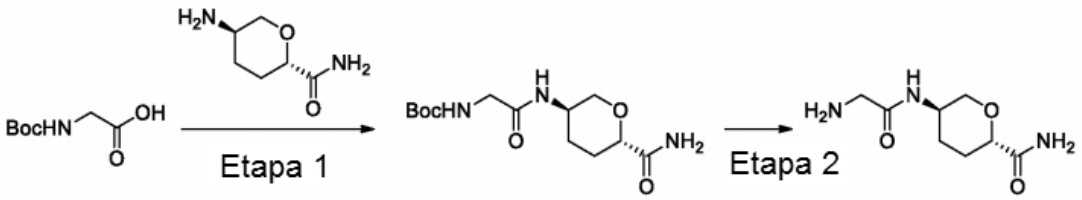
A una mezcla de (3E/Z)-6-cloro-3-[(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metileno]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2012/121361) (50,0 mg, 0,16 mmol), (R)-BINAP (6,0 mg, 0,009 mmol), y CuOAc (1,0 mg, 0,008 mmol), una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (31,0 mg, 0,25 mmol), éster de *terc*-butilo de glicina (27,8 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (3,4 µl, 0,024 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 19,5 horas. A la mezcla de reacción, acetato de etilo (2,0 ml), agua (0,5 ml), y solución acuosa al 20 % de cloruro amónico (0,5 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó vigorosamente para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo dos veces (2,0 ml cada una), y las capas orgánicas se combinaron y después lavaron con agua tres veces (2,0 ml cada uno). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [heptano:acetato de etilo:trietilamina = 50:50:1 (v/v)] y secó a presión reducida a 40 °C para obtener una mezcla del compuesto del título y un diastereómero (61,0 mg, rendimiento: 69 %, relación de diastereómeros: 90 (compuesto del título):10, pureza óptica del compuesto del título: 97 % ee) en forma de un compuesto aceitoso.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,67 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,10-1,25 (m, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,45-1,75 (m, 3H), 1,80-2,00 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 1H), 4,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,53-7,63 (m, 2H), 8,06 (d, J = 5,0 Hz, 1H)

(Condiciones para HPLC para medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK OD-3R 4,6 x 150 mm, 3 µm
Fase móvil: 0,1 % (v/v) de HCOOH ac.: MeCN = 50:50
Caudal: 1,0 ml/min
Temperatura de columna: 40 °C
Longitud de onda de detección: 254 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 9,4 min, enantiómero = 11,4 min

[Ejemplo de referencia 1]

(2S,5R)-5-[(2-Aminoacetil)amino]tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida



[Etapa 1]

N-(2-{[(3R,6S)-6-carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]amino}-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

A una suspensión de N-(*terc*-butoxicarbonil)glicina (1,01 g, 5,77 mmol), (2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-carboxamida (WO2012/121361) (0,85 g, 5,90 mmol), y diisopropiletilamina (994 µl, 5,71 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N',-tetrametiluronio (2,21 g, 5,83 mmol) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [acetato de etilo:metanol = 98:2 → 80:20 (v/v)]. Al sólido obtenido, acetato de etilo (20 ml) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La suspensión obtenida se filtró y se secó a presión reducida a 40 °C para obtener el compuesto del título (1,47 g, rendimiento: 83 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,40-1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,57-1,66 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,22-2,28 (m, 1H), 3,09 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,70-3,82 (m, 3H), 3,90-4,02 (m, 1H), 4,16 (ddd, J = 10,9, 4,9, 1,9 Hz, 1H), 5,08-5,15 (m, 1H), 5,38-5,46 (m, 1H), 5,95-6,05 (m, 1H), 6,43-6,53 (m, 1H)

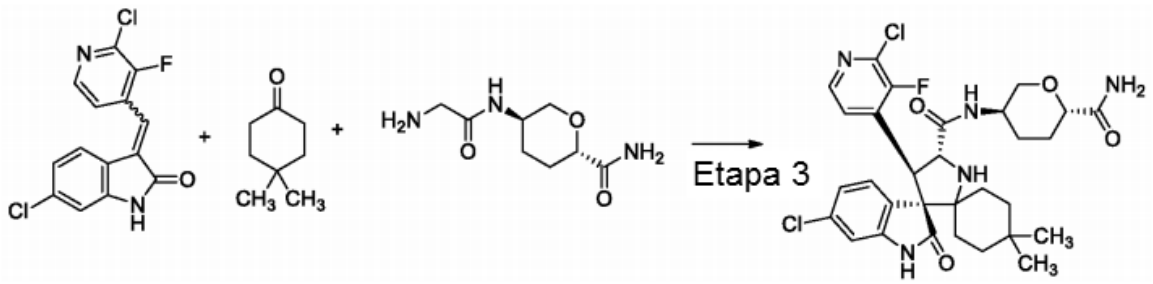
[Etapa 2]

(2S,5R)-5-[(2-Aminoacetil)amino]tetrahidro-2H-piran-2-carboxamida

Al compuesto (500 mg, 1,66 mmol) obtenido en la etapa 1 precedente, una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en ciclopentil metil éter (5 ml, 20 mmol) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con ciclopentil metil éter (5 ml). A una solución del sólido obtenido en metanol (5 ml), una solución de metóxido sódico al 28 % en metanol (810 µl, 3,32 mmol) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción obtenida, gel de sílice neutra (500 mg) se añadió, y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo, acetato de etilo (50 ml) y metanol (5 ml) se añadieron, y el gel de sílice se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo, tetrahidrofurano (2,0 ml) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La suspensión obtenida se filtró y se secó a presión reducida a 40 °C para obtener el compuesto del título (111 mg, rendimiento: 33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD): δ = 1,50-1,61 (m, 2H), 2,00-2,18 (m, 2H), 3,16 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,07 (ddd, J = 10,9, 4,9, 1,9 Hz, 1H)

[Ejemplo 13]

(3'R,4'S,5'R)-N-[(3R,6S)-6-Carbamoiltetrahidro-2H-piran-3-il]-6"-cloro-4'-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-4,4-dimetil-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxamida



A una mezcla del compuesto (39,1 mg, 0,19 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 1, (3E/Z)-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorobencilideno)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (WO2006/091646) (48,6 mg, 0,16 mmol), (R)-BINAP (6,6 mg, 0,011 mmol), y CuOAc (1,2 mg, 0,010 mmol), una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (30,6 mg, 0,24 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La totalidad de la mezcla de reacción se diluyó con metanol (100 ml) para obtener el compuesto del título (rendimiento de cromatografía líquida de ultraalta resolución (UHPLC): 65 %, 96 % de) como solución en metanol.

(Condiciones para medición de UHPLC para cálculo de rendimiento UHPLC)

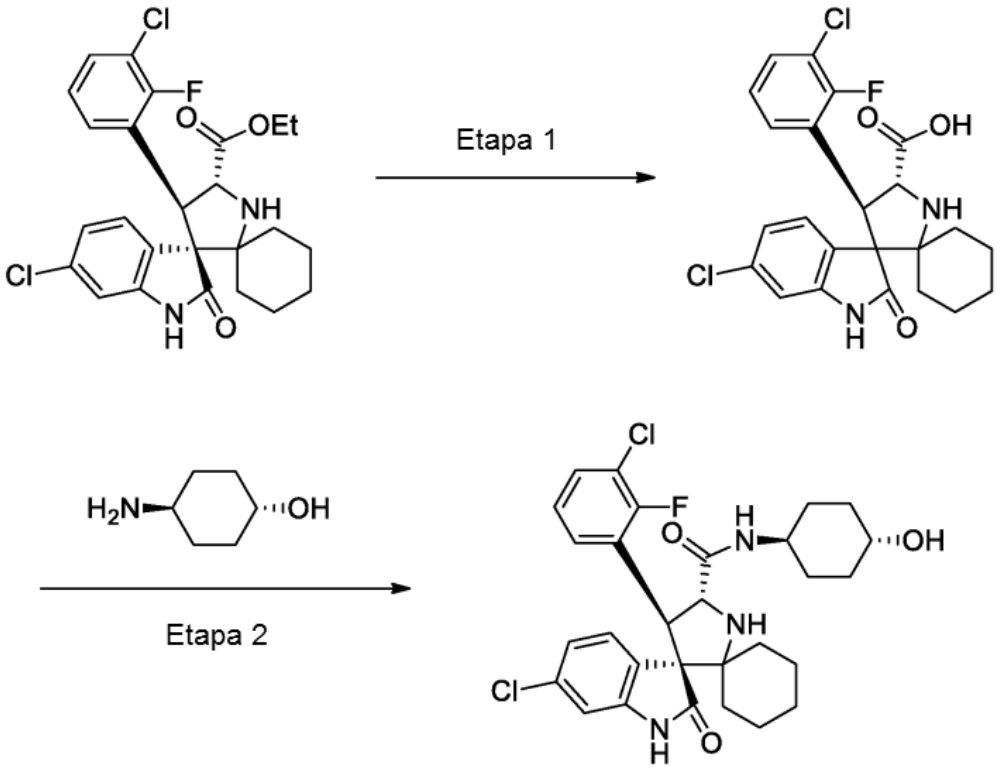
Columna: CAPCELL CORE ADME 2,1 x 100 mm, 2,7 µm
Fase móvil: 0,1 % (v/v) de HCOOH ac.:MeCN
Gradiente: MeCN 20 % → 92 %
Condiciones de gradiente: 0-2,5 min MeCN 20 %, 2,5-7,3 min MeCN 20 → 92 %, 7,3-14 min MeCN 92 %, 14,01-17 min MeCN 20 % Caudal: 0,6 ml/min
Temperatura de columna: 40 °C
Longitud de onda de detección: 254 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 6,6 min

(Condiciones para HPLC para medición)

Columna: CHIRALPAK OD-3R 4,6 x 150 mm, 3 µm
Fase móvil: 0,1 % (v/v) HCOOH ac.:MeCN = 60:40
Caudal: 1,0 ml/min
Temperatura de columna: 40 °C
Longitud de onda de detección: 254 nm
Cantidad de inyección: 10 µl
Tiempo de retención: compuesto del título =17,7 min, diastereómero = 8,5 min

[Ejemplo 14]

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxamida



[Etapa 1]

Ácido (4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5"-carboxílico

A una suspensión del compuesto (1,00 g, 2,04 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 y metanol (10 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico al 25 % (p/v) (1,0 ml, 6,25 mmol) se añadió enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 27,5 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado al 35 % (p/p) (651 mg, 6,25 mmol) enfriando en hielo. A ello se añadió agua (15 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó después a 0 °C durante 18 horas. Los cristales depositados se filtraron a 0 °C y secaron a presión reducida a 40 °C para obtener el compuesto del título (0,90 g, rendimiento: 95 %, >99,5 % ee) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD): δ = 1,10-1,30 (m, 2H), 1,50-1,68 (m, 1H), 1,70-2,13 (m, 5H), 2,18-2,28 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 1H), 4,81 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,60-7,68

(m,1H)

(Condiciones para HPLC para medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK QN-AX 4,6 x 150 mm, 3 µm
Fase móvil: 0,1 % (v/v) HCOOH ac.:MeCN = 60:40
Caudal: 1,0 ml/min
Temperatura de columna: 40 °C
Longitud de onda de detección: 254 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 7,5 min, enantiómero = 4,0 min

[Etapa 2]

(3'R,4'S,5'R)-6"-Cloro-4'-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2"-oxo-1",2"-dihidrodiespiro[ciclohexano-1,2'-pirrolidina-3',3"-indol]-5'-carboxamida

A una solución del compuesto (501 mg, 1,08 mmol, 99 % ee) obtenido en la etapa 1 precedente y trans-4-aminociclohexanol (157 mg, 1,36 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 ml), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (392 mg, 1,42 mmol) se añadió enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, acetato de etilo (10 ml) y agua (5 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo (10 ml), y las capas orgánicas se combinaron

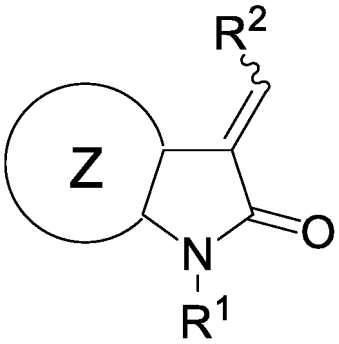
y lavaron después con agua tres veces (10 ml cada una). El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, acetonitrilo (15 ml) se añadió después, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los cristales depositados se filtraron y se secaron a presión reducida a 40 °C para obtener el compuesto del título (426 g, rendimiento: 70 %, >99,5 % ee) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD): δ = 0,93 (td, J = 13,5, 4,2 Hz, 1H), 1,0-1,15 (m, 1H), 1,25-1,45 (m, 4H), 1,5-2,05 (m, 12H), 3,5-3,65 (m, 2H), 4,49 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (td, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 15,0, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,61 (td, J = 14,8, 1,3 Hz, 1H)

(Condiciones para HPLC para medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK OD-3R 4,6 x 150 mm, 3 µm
Fase móvil: 0,1 % (v/v) HCOOH ac.:MeCN = 60:40
Caudal: 1,0 ml/min
Temperatura de columna: 40 °C
Longitud de onda de detección: 254 nm
Cantidad de inyección: 5 µl
Tiempo de retención: compuesto del título = 4,9 min, enantiómero = 4,2 min

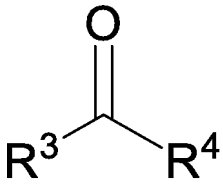
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



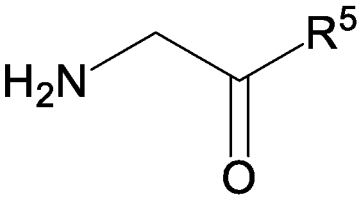
(I)

un compuesto representado por la fórmula (II):



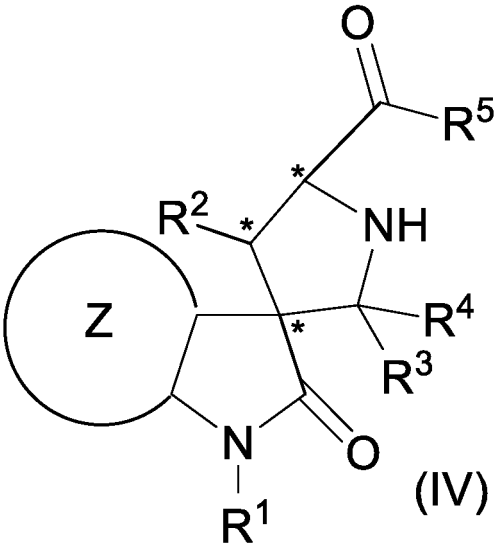
(II)

y un compuesto representado por la fórmula (III):



(III)

en un disolvente usando un catalizador asimétrico para producir estereoselectivamente un compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo:



(IV)

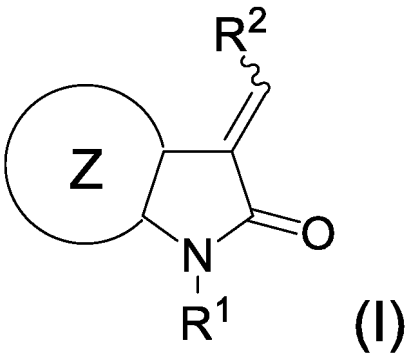
en la que

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A posterior, o un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A a continuación,

R^2 representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo fenilo, un grupo cicloalquilo C_3-C_6, o un grupo cicloalquenilo C_3-C_6, en la que
el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, el grupo fenilo, el grupo cicloalquilo C_3-C_6, y el grupo cicloalquenilo C_3-C_6 tienen cada uno opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo ciano, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A a continuación, un grupo cicloalquilo C_3-C_4 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A a continuación, un grupo alcoxi C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A a continuación, un grupo cicloalcoxi C_3-C_4 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A a continuación, un grupo alquilamino C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A a continuación, un grupo dialquilamino C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A a continuación, un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo y que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo B a continuación, un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A a continuación, un grupo cicloalcoxicarbonilo C_3-C_4 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A a continuación, un grupo alquilaminocarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A a continuación, y un grupo cicloalquilaminocarbonilo C_3-C_4 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo A a continuación,
R^3 y R^4 representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo C a continuación, o
R^3 y R^4 opcionalmente forman juntos un anillo de cicloalquilo C_4-C_6, un anillo de tetrahidrofurano, un anillo de tetrahidropirano, o un anillo de piperidina, en la que
el anillo de cicloalquilo C_4-C_6, el anillo de tetrahidrofurano, el anillo de tetrahidropirano, y el anillo de piperidina tienen cada uno opcionalmente 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo D a continuación,
R^5 representa un grupo alcoxi C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E a continuación, un grupo cicloalcoxi C_3-C_8 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E a continuación, un grupo alqueniloxi C_2-C_6, o -$NR^{51}R^{52}$,
R^{51} y R^{52} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E a continuación, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E a continuación, o un grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros que tiene, en el anillo, un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E a continuación, y
el anillo Z representa un anillo de benceno que tiene opcionalmente 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E a continuación, un anillo de piridina que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E a continuación, o un anillo de pirimidina que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo E a continuación:

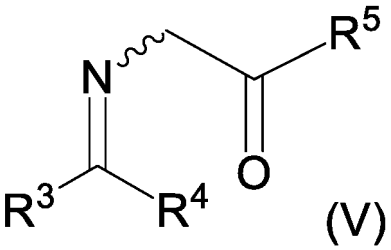
grupo A: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo amino, y un grupo fenilo,
grupo B: un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo hidroxi
grupo C: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo fenilo, un grupo piridilo, y un grupo amino
grupo D: un átomo de halógeno y un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, y
grupo E: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6, un grupo aminocarbonilo, y un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno.

2. Un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



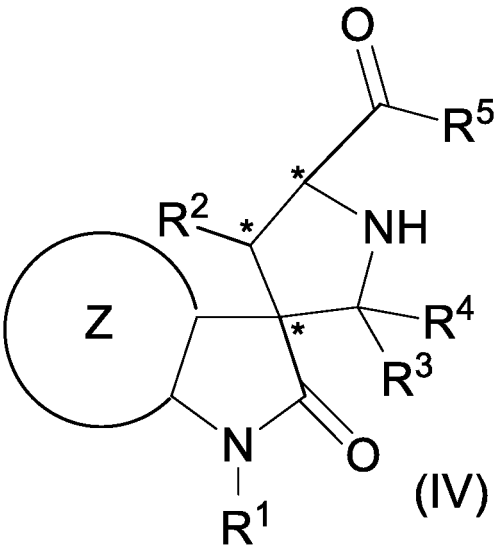
(I)

y un compuesto representado por la fórmula (V):



(V)

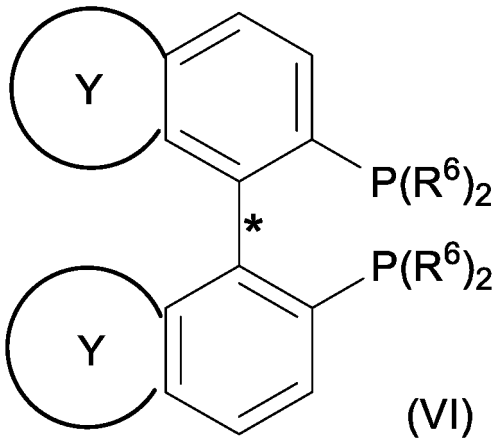
en un disolvente usando un catalizador asimétrico para producir estereoselectivamente un compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo:



(IV)

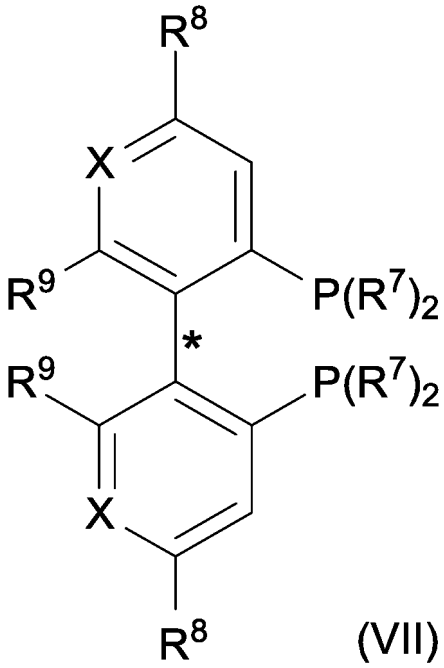
en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y Z son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el catalizador asimétrico es un catalizador preparado a partir de un ácido de Lewis y un ligando quiral, en el que
el ácido de Lewis es un ácido de Lewis seleccionado entre el grupo que consiste en un ácido de Lewis de Zn(II), un ácido de Lewis de Ag(I), un ácido de Lewis de Ni(II), un ácido de Lewis de Co(II), un ácido de Lewis de Ru(I), un ácido de Lewis de Cu(I), y un ácido de Lewis de Cu(II), y el ligando quiral es un ligando quiral seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto representado por la siguiente fórmula (VI):



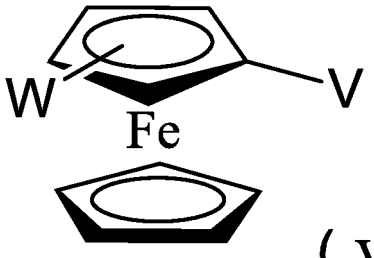
(VI)

un compuesto representado por la siguiente fórmula (VII):



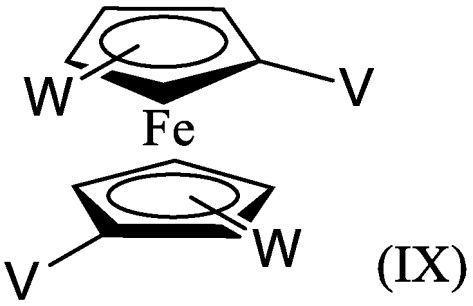
(VII)

un compuesto representado por la siguiente fórmula (VIII):



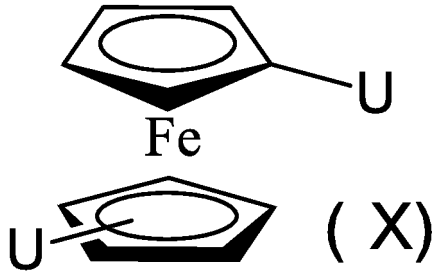
(VIII)

un compuesto representado por la siguiente fórmula (IX):



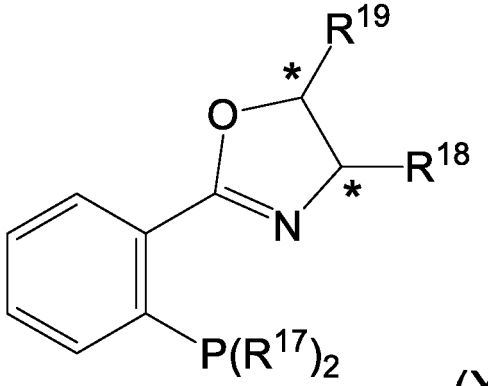
(IX)

un compuesto representado por la siguiente fórmula (X):



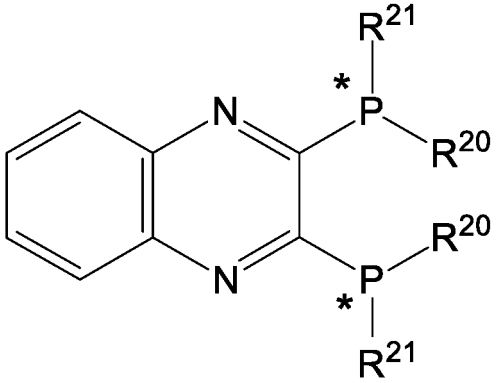
(X)

un compuesto representado por la siguiente fórmula (XI):



(XI)

y un compuesto representado por la siguiente fórmula (XII):



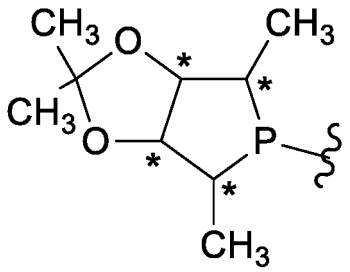
(XII)

en las que

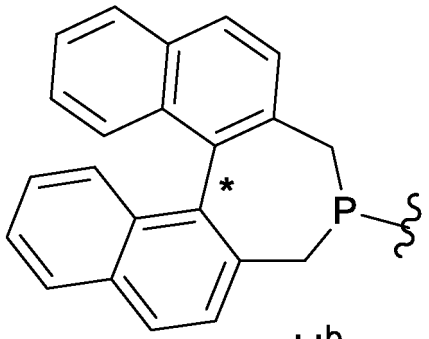
R^6 representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo F a continuación, el anillo Y representa un anillo de benceno, un anillo de ciclohexano, o un anillo de dioxolano que tiene opcionalmente 1 a 4 átomos de halógeno,
R^7 representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo G a continuación, o un grupo furanilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados

independientemente entre el grupo G a continuación,
R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C_1-C_6,
R^9 representa un grupo alcoxi C_1-C_6, o
dos restos R^9 forman juntos opcionalmente un anillo heterocíclico de 7 a 12 miembros que contiene dos átomos de oxígeno en el anillo,
X representa CH, CR^{10}, o un átomo de nitrógeno, en la que
R^{10} representa un grupo alcoxi C_1-C_6,
V representa un grupo fenilo que tiene un $P(R^{11})_2$, $PH(O)R^{12}$, o $P(R^{11})_2$, en las que

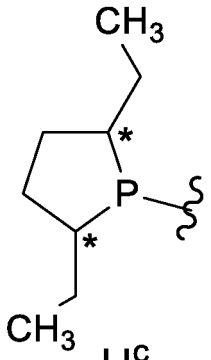
R^{11} representa un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo ciclohexilo, o un grupo fenilo que tiene opcionalmente dos grupos trifluorometilo, y
R^{12} representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo fenilo, W representa un grupo alquiltio C_1-C_6, un grupo dihidrooxazolilo que tiene opcionalmente un grupo alquilo C_1-C_6, $CH(CH_3)P(R^{13})_2$, o $CHR^{14}R^{15}$, en la que
R^{13} representa un grupo ciclohexilo, un grupo alquilo C_1-C_6, o un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo H a continuación,
R^{14} representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un $P(R^{16})_2$,
R^{15} representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo dialquilamino C_1-C_6, y
R^{16} representa un grupo fenilo o un grupo ciclohexilo, U representa uno cualquiera de los siguientes U^a a U^d:



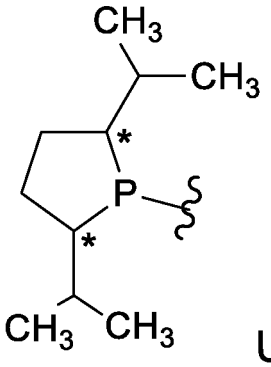
U^a



U^b



U^c



U^d

R^{17} representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo F a continuación,
R^{18} representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo fenilo,
R^{19} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6, y
R^{20} y R^{21} representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_1-C_6:

grupo F: un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo alcoxi C_1-C_6,
grupo G: un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alcoxi C_1-C_6, y un grupo dialquilamino C_1-C_6, y
grupo H: un grupo alquilo C_1-C_6 y un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente tres átomos de halógeno.

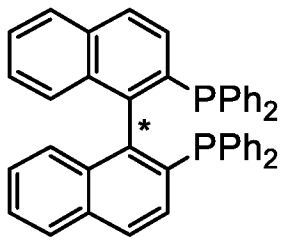
4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el ácido de Lewis usado en la preparación del catalizador asimétrico es un ácido de Lewis de Cu(I) o un ácido de Lewis de Cu(II).

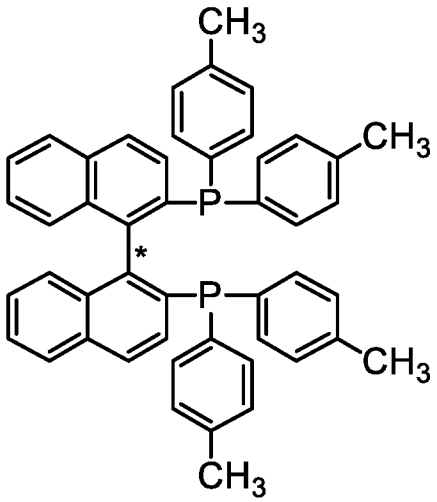
5. Un procedimiento según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que el ácido de Lewis usado en la preparación del catalizador asimétrico es un ácido de Lewis seleccionado entre el grupo que consiste en CuOAc, CuCl, CuBr, CuI, CuOTf, $CuPF_6$, $CuBF_4$, $Cu(OAc)_2$, $Cu(OTf)_2$, y $CuSO_4$.

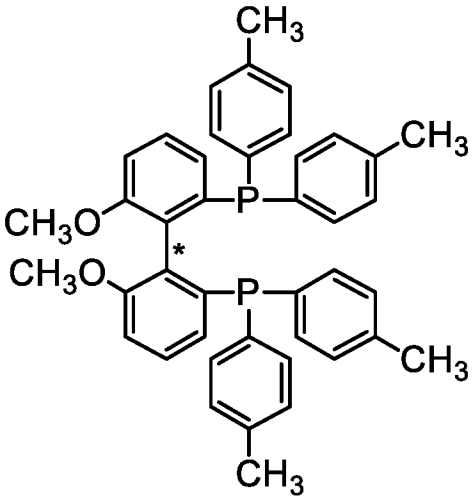
6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el ligando quiral usado en la preparación del catalizador asimétrico es un ligando quiral seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto

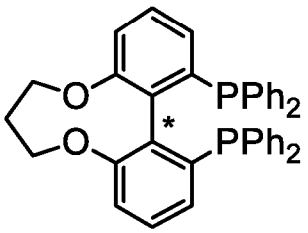
representado por la fórmula (VI), un compuesto representado por la fórmula (VII), un compuesto representado por la fórmula (VIII), un compuesto representado por la fórmula (IX), un compuesto representado por la fórmula (X), un compuesto representado por la fórmula (XI), y un compuesto representado por la fórmula (XII), en el que los compuestos de fórmulas (VI) a (XII) son como se definen en la reivindicación 3,
en las que
R^6 representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo t-butilo, y un grupo metoxi,
el anillo Y representa un anillo de benceno, un anillo de ciclohexano, o un anillo de dioxolano,
R^7 representa un grupo fenilo o un grupo furanilo, en la que
el grupo fenilo y el grupo furanilo tienen cada uno opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo metilo, un grupo t-butilo, y un grupo metoxi,
R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi,
R^9 representa un grupo metoxi, o,
dos restos R^9 forman juntos opcionalmente un anillo heterocíclico de 9 miembros que contiene dos átomos de oxígeno en el anillo,
X representa CH, CR^{10}, o un átomo de nitrógeno,
R^{10} representa un grupo metoxi,
V representa $P(R^{11})_2$, en la que
R^{11} representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente dos grupos trifluorometilo,
W representa un grupo t-butiltio, un grupo dihidrooxazolilo opcionalmente sustituido con un grupo isopropilo, o $CH(CH_3)P(R^{13})_2$, en la que
R^{13} representa un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 o 2 grupos metilo,
U representa U^a o U^d como se define en la reivindicación 3,
R^{17} representa un grupo fenilo,
R^{18} representa un grupo isopropilo, un grupo t-butilo, o un grupo fenilo,
R^{19} representa un átomo de hidrógeno, y
R^{20} y R^{21} representan cada uno independientemente un grupo metilo o un grupo t-butilo.

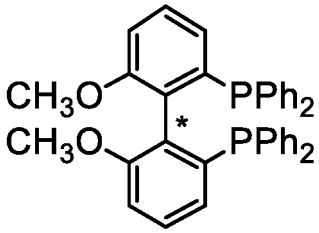
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que el ligando quiral usado en la preparación del catalizador asimétrico es un ligando quiral seleccionado entre el siguiente grupo:

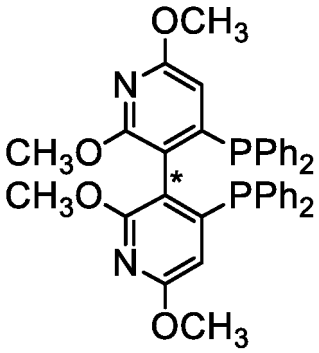


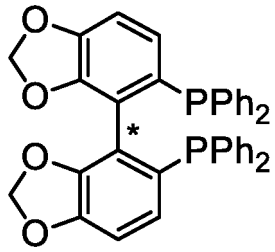


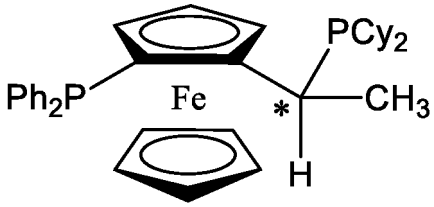


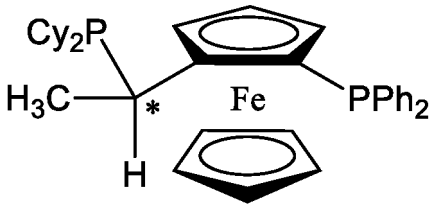


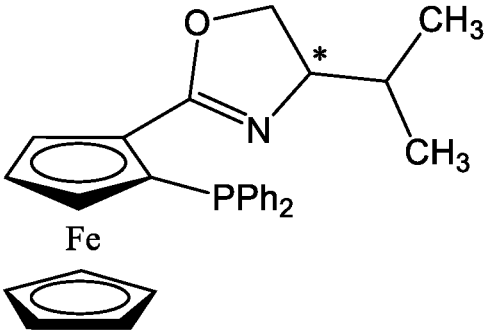


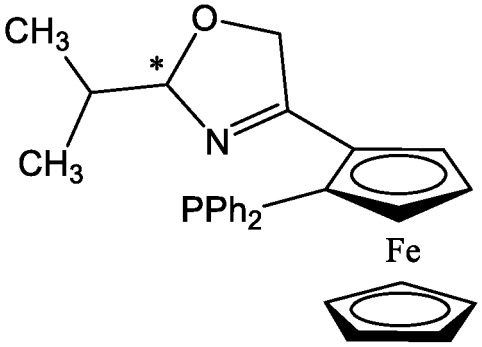


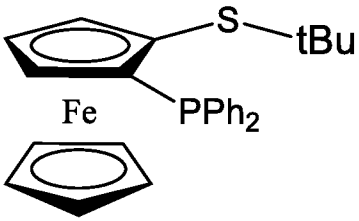


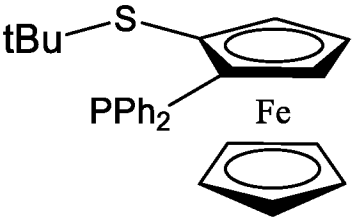








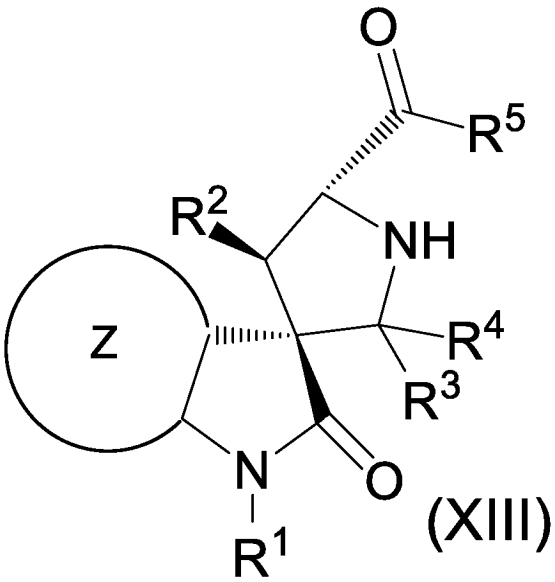




en las que Cy representa un grupo ciclohexilo.

8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el disolvente usado en la reacción es uno o más disolventes seleccionados entre el grupo que consiste en N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 2-propanol, tolueno, y acetato de etilo.

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto producido o sal del mismo tiene la siguiente configuración:



en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, y Z son como se definen en la reivindicación 1.

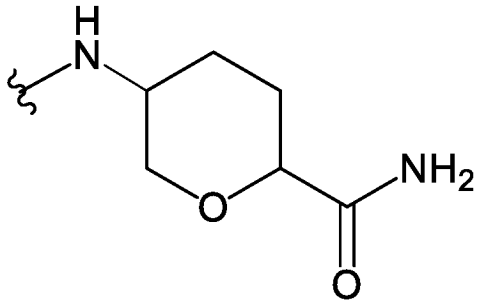
10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R_1 es un átomo de hidrógeno.

11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que en la fórmula (I), el anillo Z es un anillo de benceno que tiene opcionalmente 1 a 4 átomos de halógeno.

12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que en la fórmula (I) o fórmula (IV), R^2 es un grupo piridilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno.

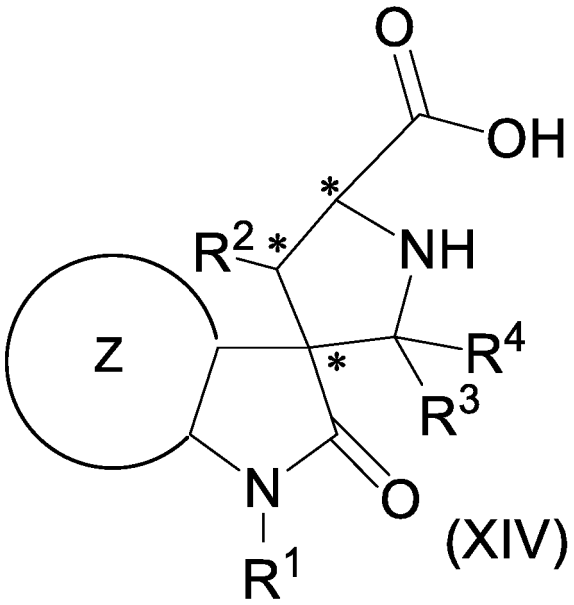
13. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que en la fórmula (II) o fórmula (V), R^3 y R^4 representan cada uno un grupo metilo, o R^3 y R^4 forman juntos un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano, o un anillo de tetrahidropirano, en la que
el anillo de ciclopentano, el anillo de ciclohexano, y el anillo de tetrahidropirano tienen cada uno opcionalmente 1 a 4 grupos alquilo C_1-C_6 en el anillo.

14. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que en la fórmula (III) o fórmula (V), R^5 es un sustituyente representado por la siguiente:

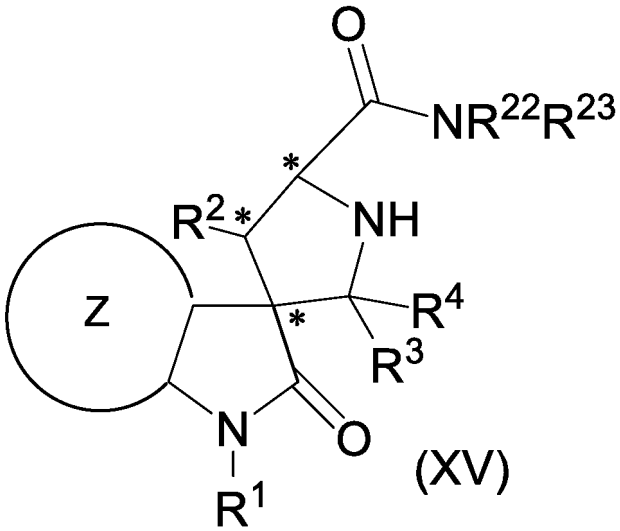


15. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que en la fórmula (III) o fórmula (V), R^5 es un grupo alcoxi C_1-C_6.

16. Un procedimiento según la reivindicación 15 que incluye las etapas adicionales de hidrolizar el compuesto de fórmula (IV) producido de ese modo o una sal del mismo para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (XIV) o una sal del mismo:



y condensar el compuesto o la sal con un compuesto representado por $NHR^{22}R^{23}$ para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (XV) o una sal del mismo:

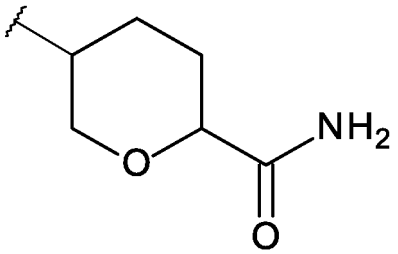


en la que
R^1, R^2, R^3, R^4, y Z son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y
R^{22} y R^{23} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I a continuación, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I a continuación, un grupo cicloalquilo C_3-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I a continuación, un grupo heterocíclico saturado de 3 a 6 miembros que tiene, en el anillo, un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I a continuación, un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I a continuación, o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene, en el anillo, 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I a continuación, o
R^{22} y R^{23} forman juntos opcionalmente un anillo de piperazina que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo I a continuación:

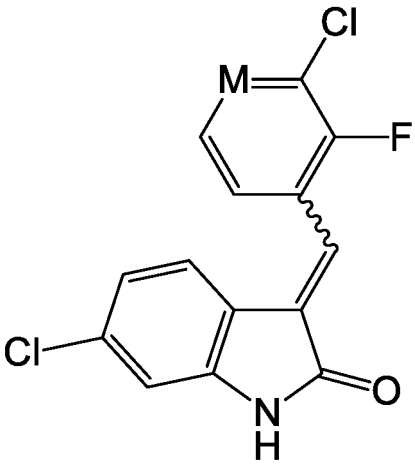
grupo I: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo oxo, un grupo carboxi, un grupo formilo, un grupo amino, un grupo aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo alquilamino C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilamida C_1-C_6, un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, un grupo alcoxi C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3

sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, un grupo cicloalquilcarbonilo C_3-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, un grupo cicloalquilo C_4-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, un grupo piperidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, un grupo pirrolidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, un grupo piperazinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, un grupo fenilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, un grupo tetrazolilo, un grupo azetidinilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, un grupo morfolino que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, un grupo dihidropirazolilo que tiene opcionalmente 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo J a continuación, y un grupo oxadiazolilo, y
grupo J: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo aminocarbonilo, un grupo fenilo, un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo alquilamino C_1-C_6, un grupo dialquilamino C_1-C_6, un grupo alquilcarbonilo C_1-C_6, un grupo cicloalquilo C_3-C_6, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6, y un grupo alquilsulfonilamida C_1-C_6.

17. Un procedimiento según la reivindicación 16, en el que
R^{22} representa un átomo de hidrógeno, y
R^{23} es un sustituyente representado por la siguiente:

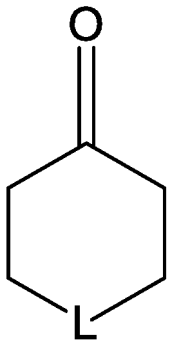


18. Un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XVI):



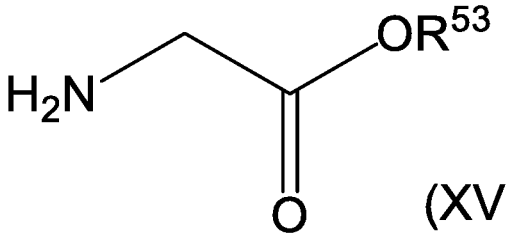
(XVI)

un compuesto representado por la fórmula (XVII):



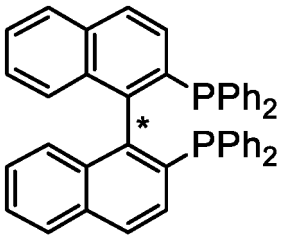
(XVII)

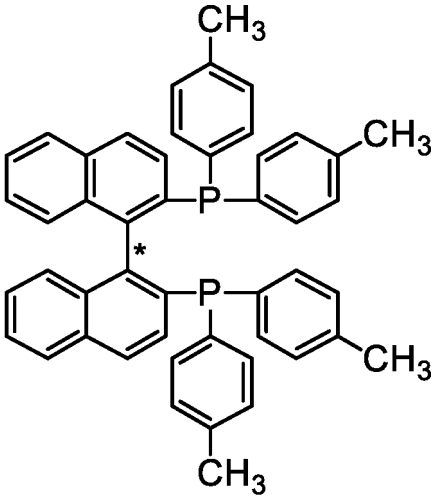
y un compuesto representado por la fórmula (XVIII):

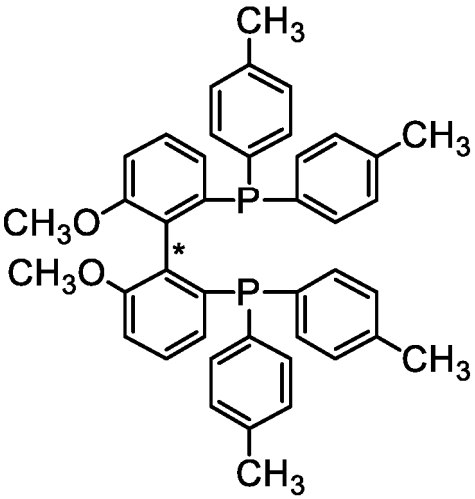


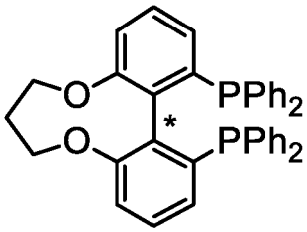
(XVIII)

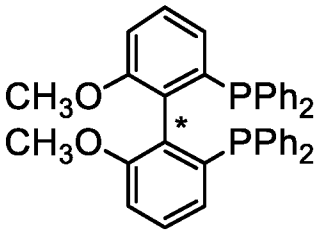
en un disolvente usando un catalizador asimétrico preparado a partir de un ácido de Lewis seleccionado entre el grupo que consiste en un ácido de Lewis de Cu(I) y un ácido de Lewis de Cu(II) y un ligando quiral seleccionado entre el siguiente grupo:

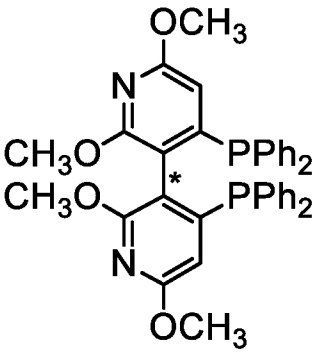


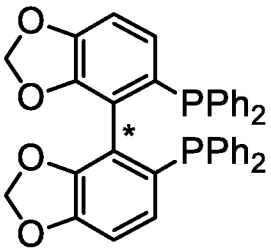


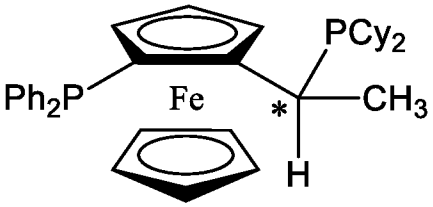


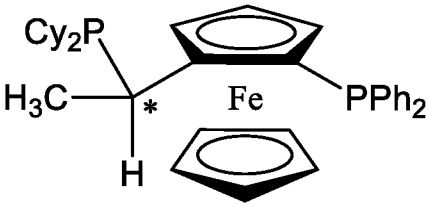


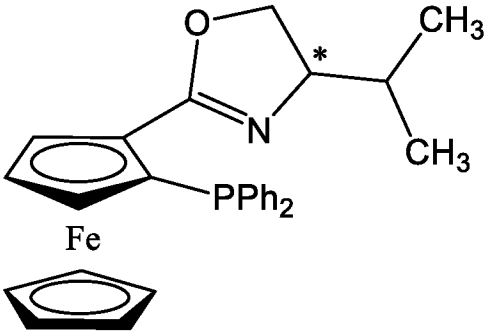


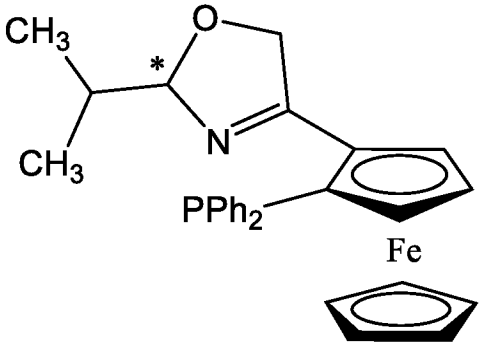


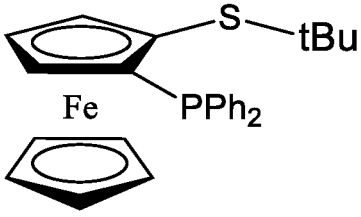


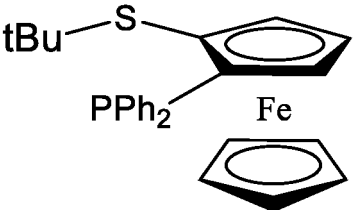




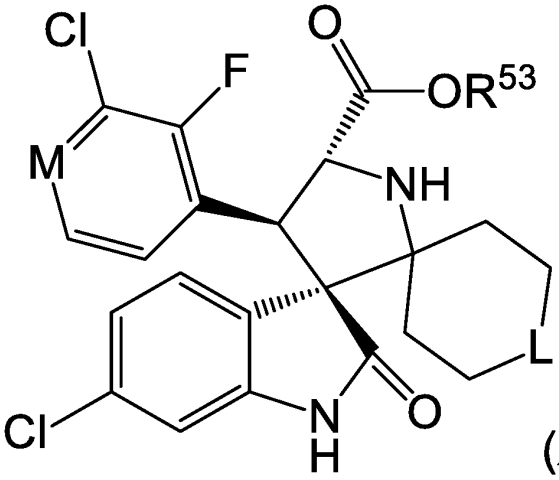








en las que Cy representa un grupo ciclohexilo,
para producir estereoselectivamente un compuesto representado por la fórmula (XIX) o una sal del mismo:

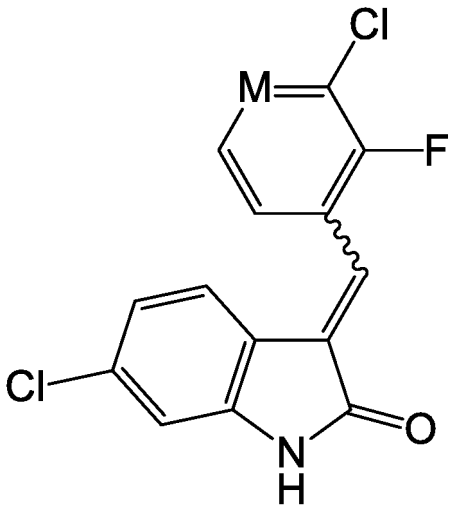


(XIX)

en la que

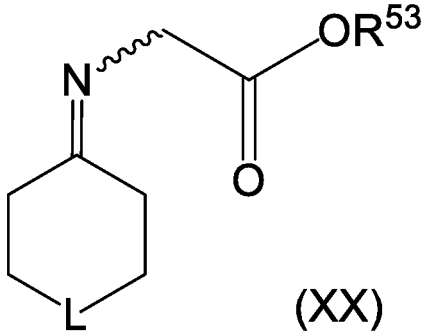
M representa un átomo de nitrógeno o CH,
L representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, CH_2, o $C(CH_3)_2$, y
R53 representa un grupo alquilo C_1-C_6.

19. Un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XVI):



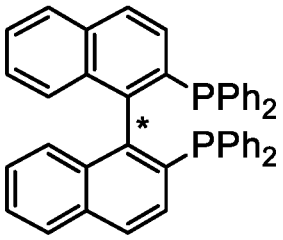
(XVI)

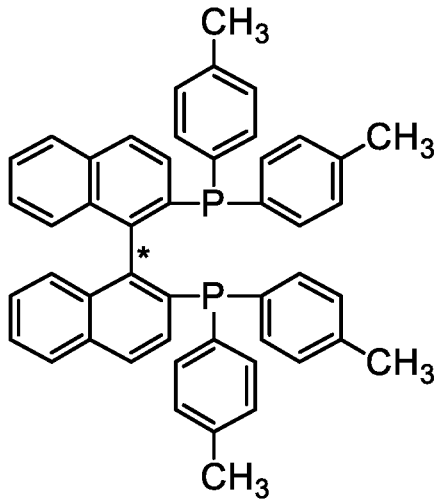
y un compuesto representado por la fórmula (XX):

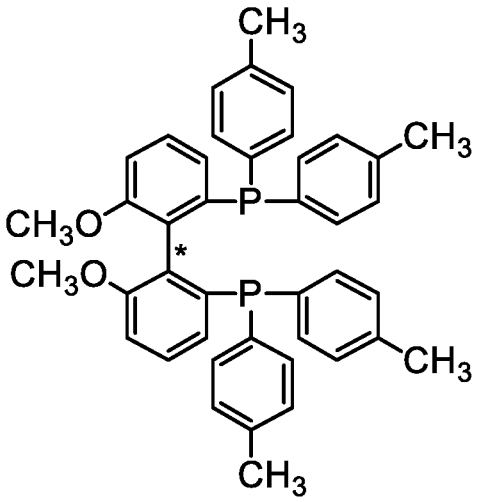


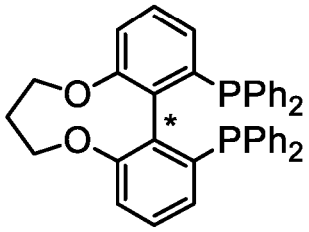
(XX)

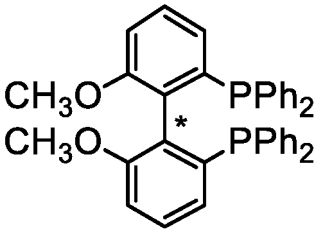
en un disolvente usando un catalizador asimétrico preparado a partir de un ácido de Lewis seleccionado entre el grupo que consiste en un ácido de Lewis de Cu(I) y un ácido de Lewis de Cu(II) y un ligando quiral seleccionado entre el siguiente grupo:

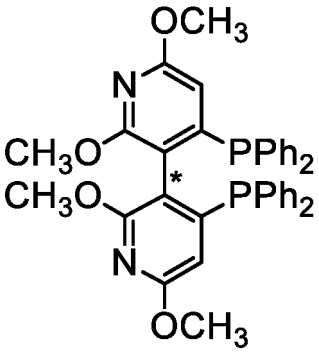

PPh2
PPh2
*

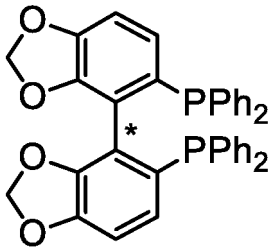

CH3
CH3
P
*
P
CH3
CH3

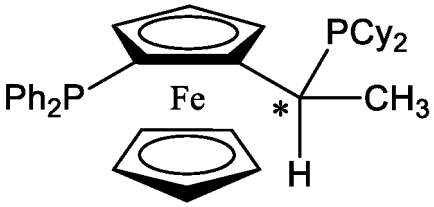

CH3
CH3
P
CH3O
CH3O
*
P
CH3
CH3

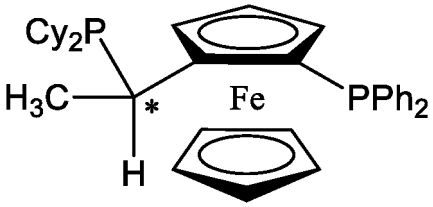

O
O
PPh2
PPh2
*

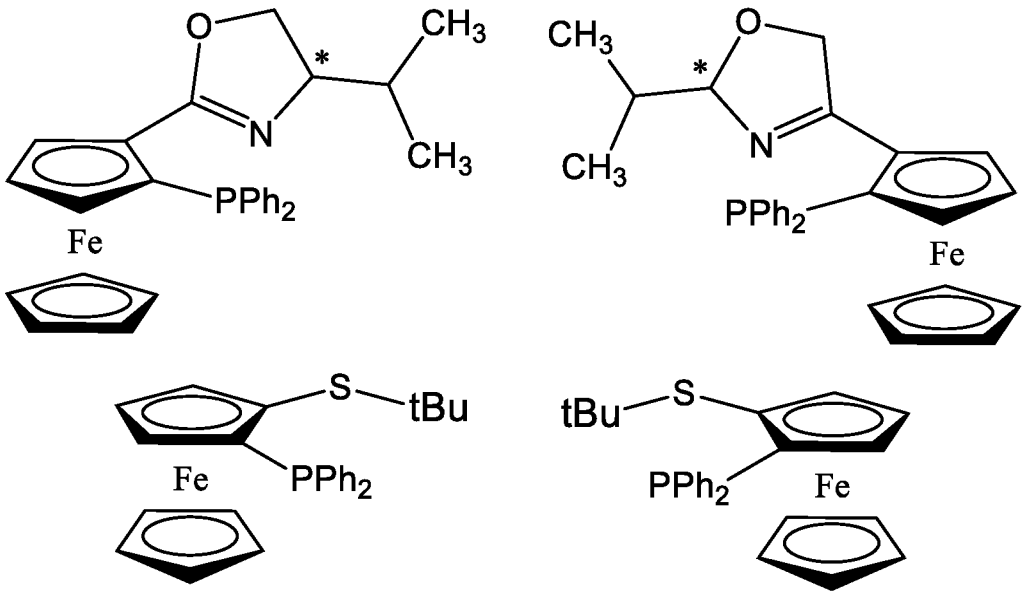

CH3O
CH3O
PPh2
PPh2
*


OCH3
N
CH3O
CH3O
PPh2
PPh2
*
N
OCH3

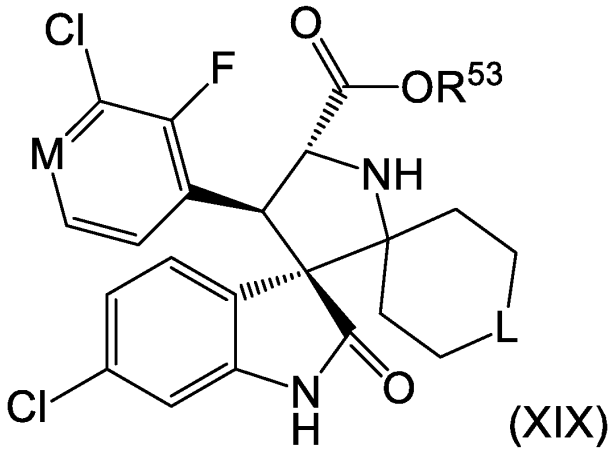

O
O
O
O
PPh2
PPh2
*


PCy2
Ph2P
Fe
*
CH3
H


Cy2P
H3C
*
Fe
PPh2
H

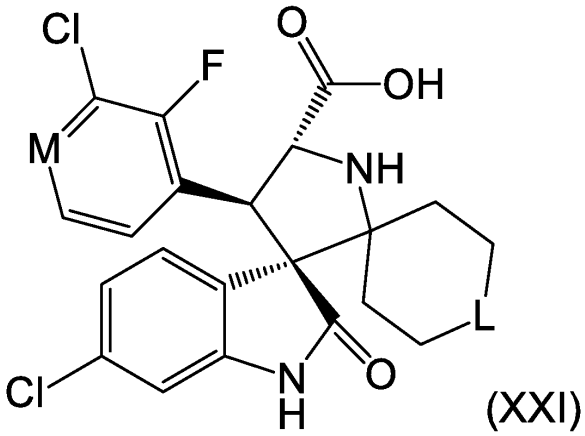


en las que Cy representa un grupo ciclohexilo,
para producir estereoselectivamente un compuesto representado por la fórmula (XIX) o una sal del mismo:

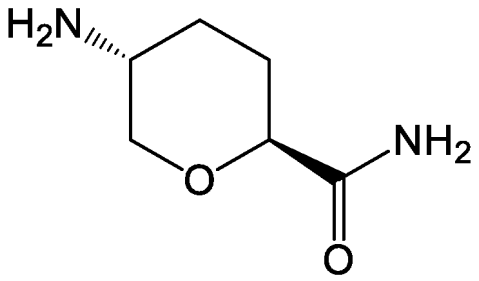


en la que
M, L, y R^{53} son como se definen en la reivindicación 18.

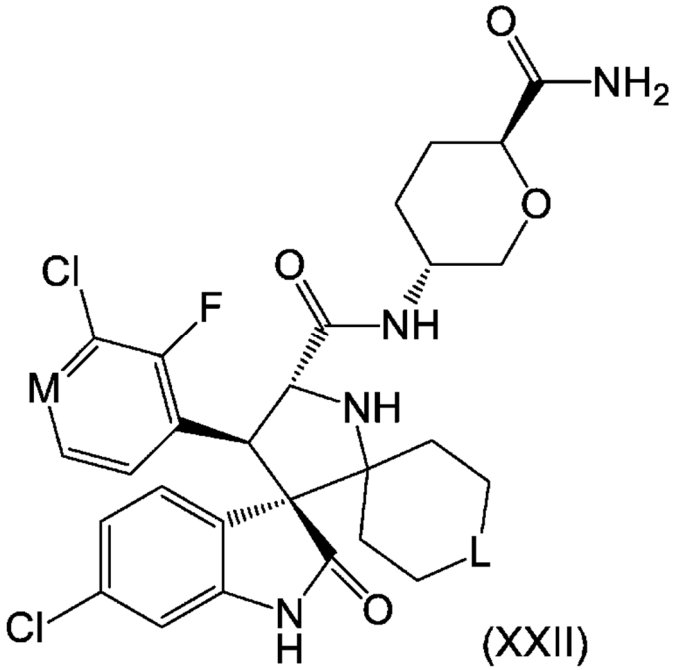
20. Un procedimiento según la reivindicación 18 o 19 que incluye las etapas adicionales de hidrolizar el compuesto de fórmula (XIX) producido de ese modo o una sal del mismo para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (XXI) o una sal del mismo:



y condensar el compuesto o la sal con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula (XXII) o una sal del mismo:



en la que
M y L son como se definen en la reivindicación 18 o 19.