



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 225**

51 Int. Cl.:
C12P 17/10 (2006.01)
C07D 451/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99929794 .8**
96 Fecha de presentación : **12.07.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1118674**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2001**

54 Título: **Procedimiento para producir un derivado de ácido tropinona-monocarboxílico ópticamente activo.**

30 Prioridad: **30.09.1998 JP 10-277868**

73 Titular/es: **NIHON MEDI-PHYSICS Co., Ltd.**
3-4-10, Shinsuna
Koto-ku, Tokyo 136-0075, JP

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.04.2011

72 Inventor/es: **Node, Manabu;**
Nakamura, Soichi y
Nakamura, Daisaku

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.04.2011

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 356 225 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir un derivado de ácido tropinona-monocarboxílico ópticamente activo.

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo que es un intermedio para la síntesis de alcaloides que tienen la misma cadena principal de tropano ópticamente activa que la cadena principal de la cocaína que tiene afinidad por receptores de dopamina o transportadores de dopamina como una acción farmacológica.

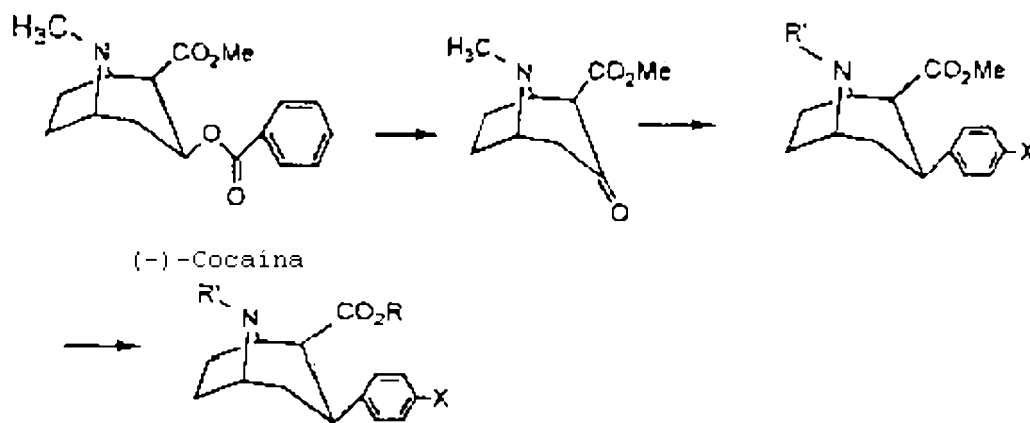
Antecedentes de la técnica

En los últimos años a medida que se prolonga la duración de la vida humana, aumentan rápidamente los pacientes con enfermedades psiconeuróticas como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, etc. con un crecimiento de la población envejecida, y en la actualidad se acelera la investigación de la causa de estas enfermedades psiconeuróticas y el establecimiento de métodos terapéuticos para ellas. La enfermedad de Parkinson es crónica y progresiva y sus principales síntomas son temblores, atrofia muscular, acinesia y dificultad en el mantenimiento de posturas. Estas enfermedades están provocadas por la pérdida del equilibrio entre el sistema nervioso dopaminérgico y el sistema nervioso colinérgico, que puede ser atribuido a una disminución apreciable en el contenido de dopamina de la estructura estriada y la sustancia negra del sistema motor extrapiramidal.

Por tanto, con el fin de tratar, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, es necesario suministrar la deficiencia o control de dopamina del sistema nervioso colinérgico en un estado excitado.

Por otra parte, la cocaína es un alcaloide contenido en las hojas, por ejemplo, de la *Erythroxylon coca* de crecimiento en Suramérica y se usó clínicamente como un anestésico local en 1877 por primera vez por Koller. La cocaína se ha encontrado recientemente que tiene afinidad por los receptores de dopamina o transportadores de dopamina y se está poniendo de manifiesto que los derivados de cocaína son útiles como diversos ligandos trazadores. La estructura básica de la cocaína es su cadena principal de tropano. Cuando la cocaína se usa como un material de partida para un derivado de cocaína, una cadena principal de tropano ópticamente activa que tiene la misma configuración absoluta que la cadena principal de la (-)-cocaína natural se puede hacer derivar fácilmente como se muestra en el siguiente esquema de reacciones A (F.I. Carroll, J. Med. Chem. 1995, 38, 3086):

Esquema de reacciones A



Como derivados así sintetizados usando (-) cocaína como material de partida están, por ejemplo, 2 β -carbometoxi-3 β -(4-yodofenil)-tropano (β -CIT; USP 5310912) y su derivado 2 β -carbometoxi-3 β -(4 β -yodofenil-8-(3-fluoropropil)-nortropano (β -CIT-FP; documento WO 96/39198) que tienen afinidad pro transportadores de dopamina y están indicados como fármacos de diagnóstico para la enfermedad de Parkinson (-)-ferruginina, como un agonista para receptores de acetilcolina de tipo nicotina y (+)-knightinol.

Sin embargo, la cocaína está considerada como un narcótico debido a problemas como dependencia de drogas y hay diversas dificultades para obtener y manejar la cocaína. Por lo tanto, es deseable desarrollar un procedimiento económico y sintético fácil para un análogo de cocaína.

Se han hecho intentos de sintetizar análogos de cocaína en los últimos tiempos. Robinson *et al.* sintetizaron tropinona condensando succinildaldehído con metilamina y acetondicarboxilato de etilo (Robinson R., J. Chem. Soc. 1917, 762-768). En 1991, se sintetizó el éster metílico de ecgonina anhidra a partir de vinildiazometano y un derivado de pirrol usando un catalizador de rodio (Hum M. L. Davies *et al.*, J. Org. Chem. 1991, 56, 5696-5700, solicitud de patente Japonesa Kohyo No. 7-504665). Los análogos de cocaína sintetizados mediante estos procedimientos no son ópticamente activos. Como síntesis de un análogo de cocaína ópticamente activo, está el caso en el que se sintetizó (R)-alococaína o (R)-alopseudococaína saponificando cocaína o usando como un intermedio éster metílico de (R)-pseudo ecgonina obtenido mediante la resolución óptica de (RS)-2-carbometoxi-3-tropinona (F.I. Carroll *et al.*, J. Med. Chem. 1991, 34, 883-886).

Un ejemplo de reacción asimétrica enantio-selectiva sin resolución óptica es la síntesis de un éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo y éster metílico de ecgonina anhidra mediante la reacción sintética asimétrica de tropinona con amida de litio quiral (Majewski M., J. Org. Chem. 1995, 60, 5825-5830). El éster metílico de ecgonina así obtenido, sin embargo, tiene una configuración absoluta diferente de la del éster metílico de ecgonina anhidra derivada de la (-)cocaína natural.

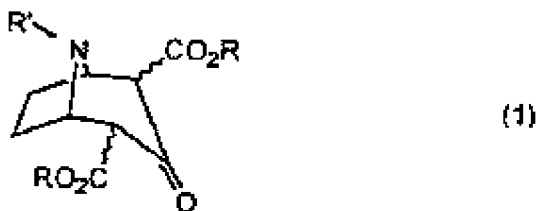
El documento DE 352981 describe la saponificación de ésteres de ácidos tropinon-dicarboxílicos para producir ésteres de ácidos tropinon-monocarboxílicos.

El documento DE354950 describe un procedimiento para preparar ésteres de ácidos tropinon-dicarboxílicos.

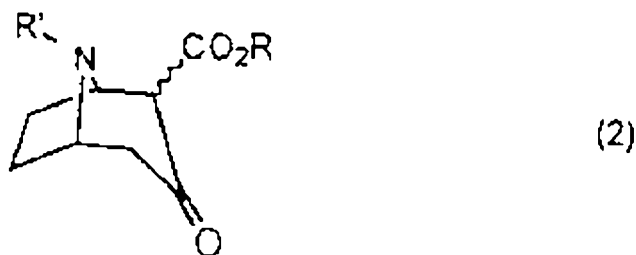
Descripción de la invención

Considerando estas condiciones, la presente invención se dirige a proporcionar un procedimiento para preparar un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo útil como un intermedio para sintetizar un derivado de tropano ópticamente activo sin usar cocaína como un material de partida.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo que comprende someter un derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico representado por la siguiente fórmula (1):



en la que R' es un grupo alquilo, un grupo aralquilo o un grupo protector de amino seleccionado entre grupos acilos alifáticos inferiores, grupos acilos aromáticos, grupos alcocarbonilos inferiores, grupos aralquilocarbonilos, grupos ariloxycarbonilos y grupos tri-alquilsililos inferiores y R es un grupo alquilo o un grupo aralquilo, a una desalcoxycarbonilación asimétrica en presencia de una enzima que es esterasa de hígado, para obtener un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo representado por la siguiente fórmula (2):



en la que R y R' son como se definieron anteriormente.

ES 2 356 225 T3

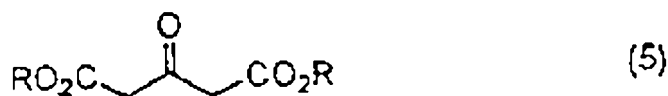
La presente invención se refiere también a un procedimiento para preparar un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo, que comprende hacer reaccionar succindialehído representado por la siguiente fórmula (3):



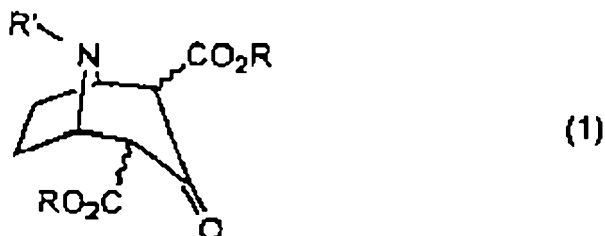
con un a amina orgánica representada por la siguiente fórmula (4):



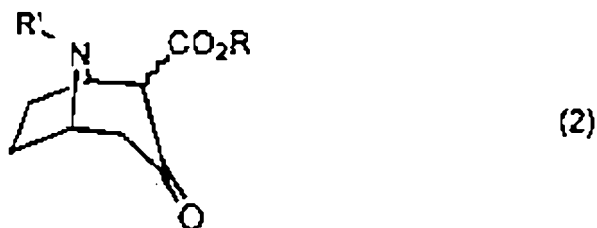
en la que R'' es un grupo alquilo o un grupo aralquilo y un éster de ácido acetón-dicarboxílico representado por la siguiente fórmula (5):



en la que R es un grupo alquilo o un grupo aralquilo; si es necesario convirtiendo el sustituyente derivado de sustituyente R'' de la amina orgánica de fórmula (4) en un grupo protector de amino; obteniendo así un derivado de éster ácido tropinona-dicarboxílico representado por la siguiente fórmula (1):



en la que R' es un grupo alquilo, un grupo aralquilo, o un grupo protector de amino seleccionado entre grupos acilos alifáticos inferiores, grupos acilos aromáticos, grupos alcoxicarbonilos inferiores, grupos aralquiloxicarbonilos, grupos ariloicarbonilos y grupos tri-alquilsililos inferiores y R es un grupo alquilo o un grupo aralquilo; y seguidamente someter el derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico a una desalcoxicarbonilación asimétrica en presencia de una enzima que es esterasa de hígado, para obtener un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo representado por la siguiente fórmula (2):



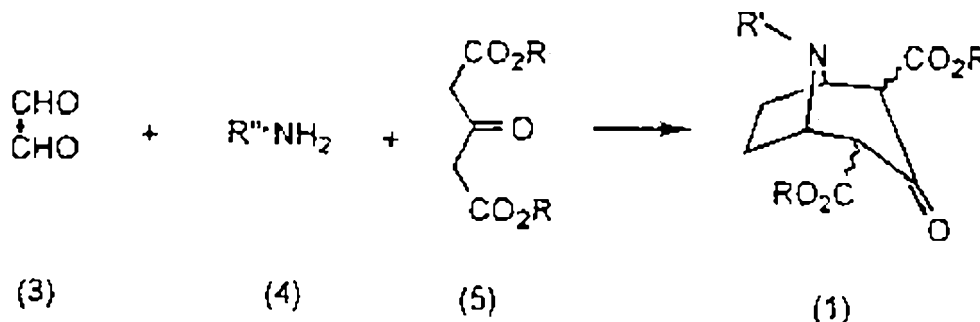
en la que R y R' son como se definieron anteriormente.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo obtenido mediante el procedimiento de preparación de la presente invención es útil como un intermedio para sintetizar un análogo de cocaína sin usar cocaína como un material de partida, teniendo dicho análogo de cocaína una cadena principal de tropano, la estructura anular básica de cocaína, y teniendo la misma actividad óptica que la de un análogo de cocaína derivado de (-)-cocaína natural.

El derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico de fórmula (1), el material de partida en el procedimiento de preparación de la presente invención puede ser sintetizado mediante el procedimiento mostrado en el siguiente esquema de reacciones B:

Esquema de reacciones B



Como se muestra en el esquema de reacciones B, el derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico de fórmula (1) es sintetizado haciendo reaccionar succindialdehído de fórmula (3) con una amina orgánica de fórmula (4) y un éster de ácido acetón-dicarboxílico de fórmula (5) y, si es necesario, convertir el sustituyente derivado del sustituyente R'' de la amina orgánica de fórmula (4) en un grupo protector de amino.

El succindialdehído de fórmula (3) es un compuesto bien conocido y es obtenido, por ejemplo, hidrolizando 2,5-dimetoxitetrahydrofurano.

La amina orgánica de fórmula (4) y el éster de ácido acetón-dicarboxílico de fórmula (5) son también compuestos bien conocidos y son sintetizados mediante procedimientos bien conocidos por sí mismos. Cada uno de los sustituyentes R'' de la amina orgánica de fórmula (4) y el sustituyente R del éster de ácido acetón-dicarboxílico de fórmula (5) es un grupo alquilo o un grupo aralquilo. Ejemplos específicos del grupo alquilo son grupos alquilos de 1 a 6 átomos de carbono, como un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupos s-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo t-pentilo, grupo hexilo, etc. Ejemplos específicos de los grupos aralquilos son grupos aralquilos de 7 a 10 átomos de carbono como grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo fenilpropilo, grupo fenilbutilo, etc.

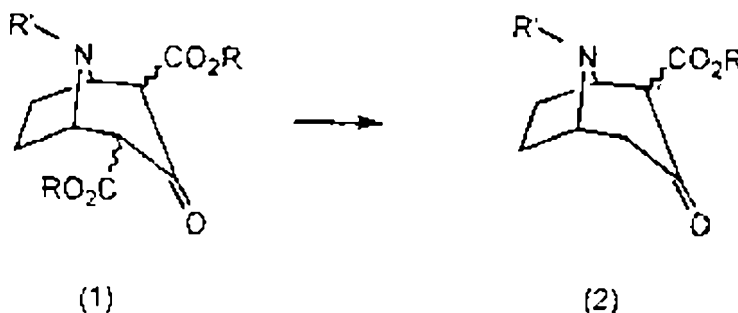
La reacción de succino-dialdehído de fórmula (3) con la amina orgánica de fórmula (4) y el éster de ácido acetón-dicarboxílico de fórmula (5) es bien conocida por sí misma. Por ejemplo, cuando cada uno de los sustituyentes R y R'' es un grupo metilo (Me), se añade una solución metanólica que contiene 1,3-aceton-dicarboxilato de dimetilo a una solución en metanol de succino-dialdehído en un baño con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añade gota a gota una solución metanólica que contiene metilamina en un baño con hielo y se agita durante una noche, y el disolvente se separa por destilación para obtener 8-metil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo (1^a) $\text{R}' = \text{Me}$ y $\text{R} = \text{Me}$ en la fórmula (1) con un rendimiento de 70-90% en moles.

El derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico así obtenido puede ser sometido como tal a la desalcoxycarbonilación asimétrica expuesta con posterioridad. Si es necesario, el grupo alquilo o aralquilo como el sustituyente de R' del grupo amino en la posición 8 derivado del sustituyente R'' de la amina orgánica de fórmula (4) puede ser convertido en un grupo protector de amino. El grupo protector de amino incluye grupos acilos alifáticos inferiores, grupos acilos aromáticos, grupos alcoxycarbonilos inferiores, grupos aralquiloalcoxycarbonilos, grupos ariloxycarbonilos y grupos tri-alquilsililos inferiores, etc. Como los grupos acilos alifáticos inferiores, se pueden citar como ejemplos, grupos acilos alifáticos inferiores de 2 a 7 átomos de carbono como un grupo acetilo, grupo propanoilo, grupo butanoilo, grupo pentanoilo, grupo hexanoilo, etc. Como los grupos acilos aromáticos, se pueden citar como ejemplos grupos acilos aromáticos de 7 a 11 átomos de carbono como un grupo benzoilo, grupo naftanoilo, etc. Como los grupos alcoxycarbonilos inferiores, se pueden citar como ejemplos grupos alcoxycarbonilos inferiores de 2 a 7 átomos de carbono, como un grupo metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo, grupo butoxycarbonilo, grupo t-butoxycarbonilo, etc. Como los grupos aralquiloalcoxycarbonilos, se pueden citar como ejemplos grupos aralquiloalcoxycarbonilos de 8 o 9 átomos de carbono como un grupo benciloxycarbonilo, grupo metoxibenciloxycarbonilo, etc. Como los grupos ariloxycarbonilos, se pueden citar como ejemplos grupos ariloxycarbonilos de 7 a 11 átomos de carbono como un grupo fenoxycarbonilo, grupo naftoxycarbonilo, etc. como los grupos tri-alquilsililos inferiores, se pueden citar como ejemplos grupos tri-alquilo (C_1 - C_6)-cililo como un grupo trimetilcililo, grupo trietilcililo, grupo tributilcililo, etc.

La conversión de cualquiera de estos grupos protectores de amino es una reacción bien conocida por sí misma.

Un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo deseado de fórmula (2) es obtenido sometiendo el derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico de fórmula (1) así obtenido a una desalcoxycarbonilación asimétrica usando una enzima que es esterasa de hígado como se muestra en el siguiente esquema de reacciones de C:

Esquema de reacciones C



En este caso, el derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo de fórmula (2) obtenido mediante la desalcoxycarbonilación asimétrica catalizada por enzimas del grupo éster en la posición 2 ó 4 del derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico de fórmula (1) puede ser eficazmente usado como un intermedio para la síntesis de diversos análogos de cocaína.

El rendimiento del derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo de fórmula (2) a partir de la desalcoxycarbonilación asimétrica del derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico de fórmula (1) y su pureza óptica se ven afectados por los tipos del sustituyente R' del grupo amino en la posición 8, el sustituyente R del grupo éster en la posición 2 ó 4 y la enzima usada. En particular, los tipos del sustituyente del grupo éster y la enzima usada tienen una gran influencia.

Como la enzima usada en la presente invención, se pueden citar como ejemplos esterazas de hígado como esterasa de hígado porcino (PLE), esterasa de hígado de conejo y esterasa de hígado de caballo. En particular, es adecuadamente usada la esterasa de hígado porcino (PLE).

Una combinación preferible del sustituyente R' del grupo amino en la posición 8 y el sustituyente R del grupo éster en la posición 2 ó 4 del derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico de fórmula (1) es una combinación en la que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R' es un grupo aralquilo, un grupo acilo alifático inferior, un grupo acilo aromático, un grupo ariloxycarbonilo o un grupo tri-alquilsililo inferior; una combinación en la que R es un grupo alquilo de 2 a 6 átomos de carbono y R' es un grupo aralquilo; o una combinación en la que cada uno R y R' es un grupo aralquilo. Más específicamente, es preferible una combinación en la que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono seleccionado entre un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo t-pentilo y grupo hexilo y R' es un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono seleccionado entre un grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo fenilpropilo y grupo fenilbutilo; una combinación en la que R es un grupo alquilo de 2 a 6 átomos de carbono seleccionado entre un grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo t-pentilo y grupo hexilo y R' es un grupo aralquilo de 8 ó 9 átomos de carbono seleccionado entre un grupo benciloxycarbonilo y un grupo metiloxibenciloxycarbonilo; o una combinación en la que cada uno de R y R' es un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono seleccionado entre un grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo fenilpropilo y grupo fenilbutilo.

Ejemplos preferidos del derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico de fórmula (1) que tiene cualquiera de estas combinaciones son los siguientes compuestos:

8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]-octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo (1b: R' = Bn y R = Me en la fórmula (1)),

8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]-octano-2,4-dicarboxilato de dietilo (1c: R' = Bn y R = Et en la fórmula (1)),

8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]-octano-2,4-dicarboxilato de diisopropilo (1d: R' = Bn y R = i-Pr en la fórmula (1)),

8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]-octano-2,4-dicarboxilato de dibutilo (1e: R' = Bn y R = n-Bu en la fórmula (1)),

8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dibencilo (1f: $R' = \text{Bn}$ y $R = \text{Bn}$ en la fórmula (1)),
y

8-benciloxycarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dietilo (1g: $R' = \text{Z}$ y $R = \text{Et}$ en la fórmula (1)).

La desalcoxycarbonilación asimétrica se lleva a cabo a un pH de 7-9 y a una temperatura de aproximadamente 10-40°C. Como una solución tamponante se pueden usar soluciones de tampones de fosfatos, soluciones de tampones de tolueno-fosfato, soluciones de tampones de tris, soluciones de tampones de HEPES, etc. La cantidad de la enzima usada se hace variar dependiendo del tipo de enzima. Por ejemplo, la cantidad de PLE es 500-5.000 unidades/mmol de sustrato.

El derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo de fórmula (2) se obtiene mediante la desalcoxycarbonilación asimétrica. Cuando se usan los compuestos anteriormente descritos como ejemplos preferidos del derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico de fórmula (1), se obtienen los siguientes compuestos correspondientes de fórmula (2):

(1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((-)-2b: $R' = \text{Bn}$ y $R = \text{Me}$ en la fórmula (2)),

(1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de etilo ((-)-2c: $R' = \text{Bn}$ y $R = \text{Et}$ en la fórmula (2)),

(1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de isopropilo ((-)-2d: $R' = \text{Bn}$ y $R = \text{i-Pr}$ en la fórmula (2)),

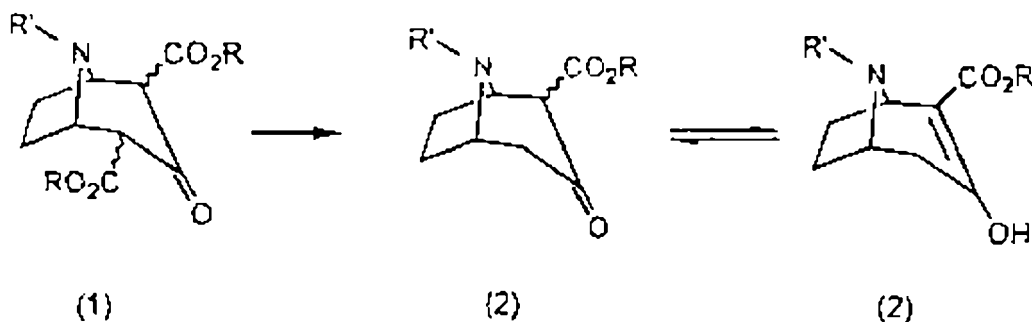
(1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de butilo ((-)-2e: $R' = \text{Bn}$ y $R = \text{n-Bu}$ en la fórmula (2)),

(1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de bencilo ((-)-2f: $R' = \text{Bn}$ y $R = \text{Bn}$ en la fórmula (2)), y

(1R,5S)-8-benciloxycarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de etilo ((-)-2g: $R' = \text{Z}$ y $R = \text{Et}$ en la fórmula (2)).

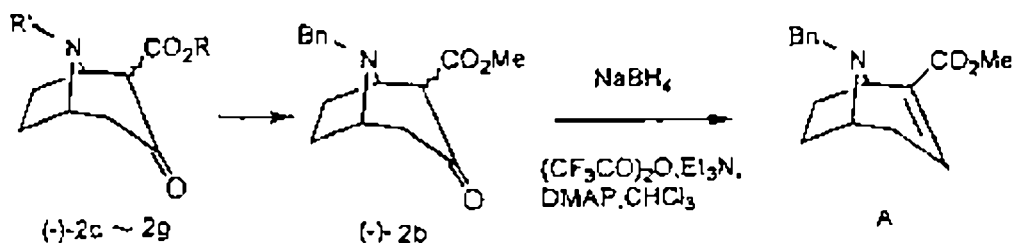
El derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico obtenido según la presente invención es una mezcla de 3 tipos de isómeros, es decir, la forma enólica y 2 formas cetónicas, como se muestra en el siguiente esquema de reacciones D. Este hecho puede ser confirmado mediante datos DRMN del derivado.

Esquema de reacciones D



Por lo tanto, la pureza óptica del derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo obtenido según la presente invención se midió convirtiendo dicho derivado en un compuesto de éster α,β -insaturado, un compuesto único, mediante reducción y deshidratación, como se muestra en el siguiente esquema de reacciones E y sometiendo seguidamente este compuesto de éster a una cromatografía HPLC usando una columna quiral:

Esquema de reacciones E

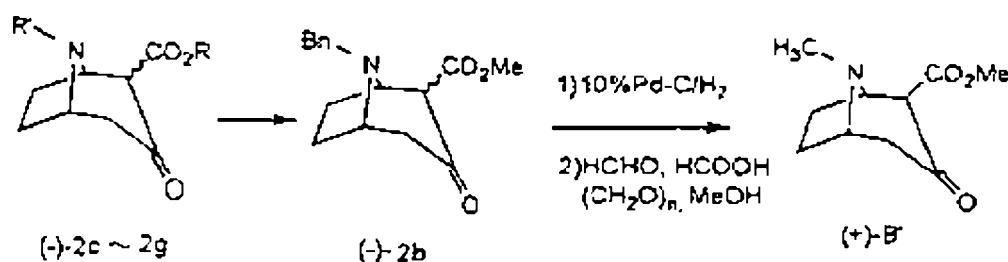


Específicamente, por ejemplo, cada uno de los compuestos anteriormente ilustrados $(-)-2c$, $(-)-2d$, $(-)-2e$ y $(-)-2f$, es decir, los derivados de ésteres de ácidos tropinon-monocarboxílicos ópticamente activos obtenidos según la presente invención es convertido en el compuesto anteriormente ilustrado $(-)-2b$, un compuesto de éster metílico, mediante transesterificación, que es seguidamente convertido en el compuesto A de éster α,β -insaturado mediante reducción y deshidratación y el compuesto A es sometido a HPLC usando una columna quiral (eluyente: hexano: 2-propanol = 100:1), con lo que se midió la pureza óptica. La pureza óptica del compuesto anteriormente ilustrado $(-)-2g$ que tiene un grupo benciloxicarbonilo como un grupo protector para el grupo amino puede ser medida separando el grupo benciloxicarbonilo con ácido trifluoroacético (TFA), bencilando el compuesto resultante en el compuesto $(-)-2c$ anteriormente ilustrado y convirtiendo seguidamente el compuesto $(-)-2c$ en el compuesto A de éster α,β -insaturado de la forma mostrada en el esquema de reacciones E.

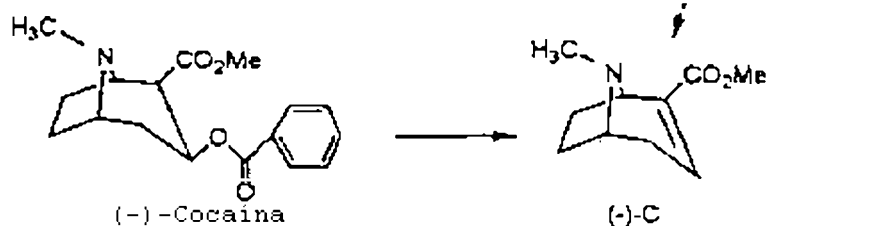
El compuesto A de éster α,β -insaturado en la forma dl usado como un compuesto estándar de referencia se sintetizó hidrolizando 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo (1b: $R' = \text{Bn}$ y $R = \text{Me}$ en la fórmula (1)) con LiOH, descarboxilando el hidrolizado en el tropinona-monoéster con HCl 2 N y reduciendo este compuesto con NaBH_4 , seguido de deshidratación.

En lo que se refiere a la configuración absoluta, como se muestra en el siguiente esquema de reacciones F, cada uno de los compuestos anteriormente ilustrados $(-)-2c$, $(-)-2d$, $(-)-2e$, $(-)-2f$ y $(-)-2g$, es decir, los derivados de ésteres de ácidos tropinon-monocarboxílicos ópticamente activos obtenidos según la presente invención, se convierten en 8-metil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ($(+)-B$), y este compuesto es reducido y seguidamente deshidratado para obtener el éster metílico de ecgonina anhidra ($(-)-C$). Por otra parte, como se muestra en el siguiente esquema de reacciones G, la $(-)$ -cocaína natural se convirtió en éster metílico de ecgonina anhidra. Cuando el éster metílico de ecgonina anhidra obtenido a partir de cada uno de los compuestos ilustrados se comparó con el obtenido a partir de $(-)$ -cocaína natural, sus direcciones de rotación óptica fueron las mismas $(-)$ en caso de todos los compuestos anteriormente ilustrados. Se confirmó mediante este hecho que la configuración absoluta del derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo obtenido mediante la reacción enzimática según la presente invención es igual al de la $(-)$ -cocaína.

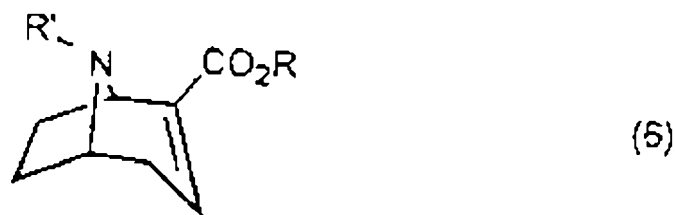
Esquema de reacciones F



Esquema de reacciones G



El derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo así obtenido según la presente invención puede ser convertido en un derivado de éster de ácido carboxílico de ecgonina anhidra activa representado por la siguiente fórmula (6):

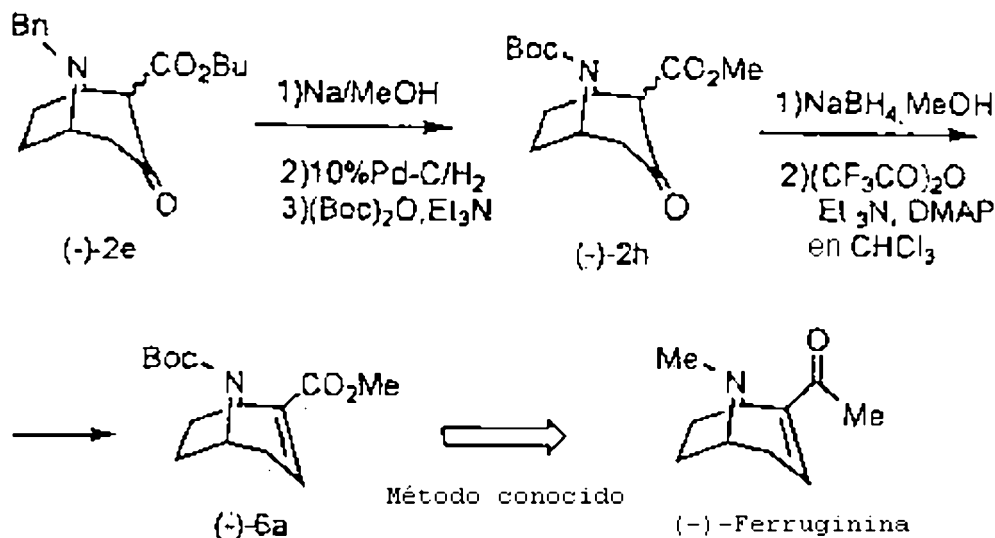


en la que R y R' son como se definieron anteriormente, convirtiendo el sustituyente R' y/o el sustituyente R en otro sustituyente u otros sustituyentes si es necesario y reduciendo seguidamente el grupo oxo en la posición 3, seguido de deshidratación. Este derivado de éster de ácido carboxílico de ecgonina anhidra ópticamente activo es útil como un intermedio para la síntesis de fármacos como 2 β -carbometoxi-3 β -(4-yodofenil)tropano (β -CIT) y sus derivados que incluyen β -CIT-FP y alcaloides de tropano como (-)-ferruginina.

La (+)-ferruginina es un alcaloide aislado a partir de *Darlingiana ferruginea* y *D. Darlingiana* y su enantiómero (-)-ferruginina se conoce que es un agonista para receptores de acetil colina de tipo nicotina. La forma (+) y la forma (-) de ferruginina han sido sintetizadas a partir de ácido L-glutámico (H. Rapoport *et al.*, J. Org. Chem. 1996, 61, 314).

Por ejemplo, usando (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato, un derivado de éster de ácido tropinon-carboxílico ópticamente activo obtenido según la presente invención, puede ser sintetizada (-)-ferruginina como se muestra en el siguiente esquema de reacciones H.

Esquema de reacciones H

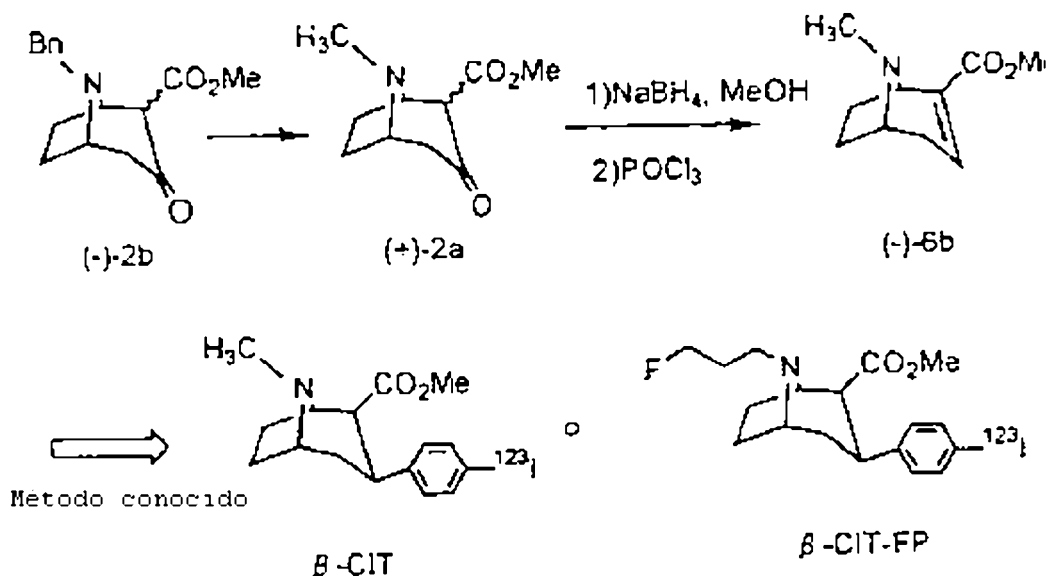


En primer lugar, se convierte (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de butilo en (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((-)-2b: R' = Bn y R = Me en la fórmula (2)) mediante transesterificación y seguidamente el grupo bencilo como un grupo protector para el grupo amino es separado mediante reducción catalítica y es introducido un grupo t-butoxicarbonilo (Boc). El ceto-éster resultante, (1R,5S)-8-t-butoxicarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((-)-2h: R' = Boc y R = Me en la fórmula (2)), es reducido con NaBH₄ y seguidamente deshidratado para obtener (1R,5S)-8-t-butoxicarbonil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-eno-2-carboxilato de metilo, un derivado de éster de ácido carboxílico de ecgonina anhidra ópticamente activo. El grupo de éster metílico y el grupo BOC del derivado de éster de ácido carboxílico de ecgonina activa ópticamente activo obtenido son sustituidos por un grupo acetilo y un grupo metilo, respectivamente, mediante métodos bien conocidos para obtener un compuesto deseado de (-)-ferruginina.

Las propiedades fisiológicas como la rotación óptica, ¹H-RMN, etc. del derivado de éster de ácido carboxílico de ecgonina anhidra ópticamente activo anteriormente obtenido, es decir, (1R,5S)-8-t-butoxicarbonil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-eno-2-carboxilato de metilo ((-)-6a), concuerdan con los valores descritos en una referencia (H. Rapoport *et al.*, J. Org. Chem. 1996, 61, 314). Por tanto, ha sido conseguida la síntesis de (-) ferruginina.

Como se muestra en el siguiente esquema de reacciones I, cada uno del fármaco 2β-carbometoxi-3β-(4-yodofenil)-tropano (β-CIT) y su derivado β-CIT-FP pueden ser sintetizados a partir de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((-)-2b: R' = Bn y R = Me en la fórmula (2)), un éster metílico de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo obtenido según la presente invención.

Esquema de reacciones I



En detalle, el grupo bencilo de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((-)-2b) de metilo es sustituido por un grupo metilo para obtener (1R,5S)-8-metil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((+)-2a: R' = Me y R = Me en la fórmula (2)). Posteriormente el compuesto obtenido puede ser convertido en (1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-eno-2-carboxilato de metilo ((-)-6b: R' = Me y R = Me en la fórmula (6)), éster metílico de ecgonina anhidra ópticamente activo, mediante reducción con NaBH₄ seguido de deshidratación. A partir de este éster etílico de ecgonina anhidra ópticamente activo, se pueden sintetizar β-CIT o β-CIT-FP según un procedimiento bien conocido.

Como se ilustró anteriormente, el derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo de fórmula (2) obtenido mediante el procedimiento de la presente invención puede ser convertido en un derivado de éster carboxílico de ecgonina anhidra ópticamente activo de fórmula (6) que es útil como un intermediario para la síntesis de fármacos, convirtiendo el sustituyente R' y/o el sustituyente R en otro sustituyente u otros sustituyentes si es necesario y reduciendo seguidamente el grupo oxo en la posición 3, seguido de deshidratación. En este caso, la conversión del sustituyente R' y/o el sustituyente R en otro sustituyente u otros sustituyentes se puede llevar a cabo mediante una reacción bien conocida como una transesterificación, como resulta claro a partir del ejemplo anteriormente descrito. La reducción y la deshidratación son reacciones bien conocidas por sí mismas. Por ejemplo, la reducción se puede llevar a cabo con NaBH₄ o PtO₂ y la deshidratación se puede llevar a cabo con anhídrido trifluoroacético (TFAA), POCl₃ o similar.

El derivado de éster de ácido carboxílico de ecgonina anhidra obtenido según la presente invención es ópticamente activo y es muy útil como un intermediario para la síntesis de fármacos.

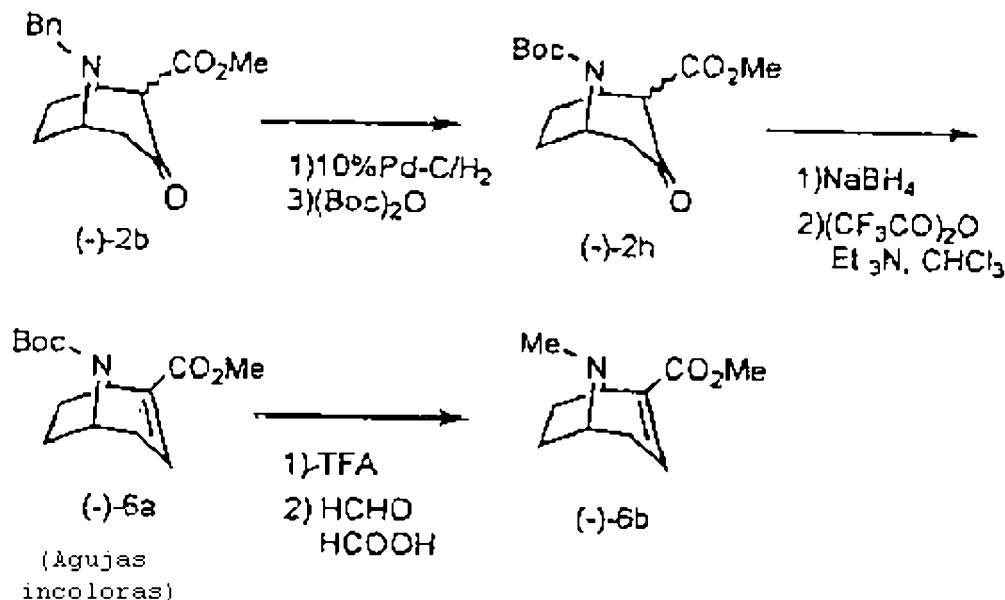
En general, la pureza óptica de una sustancia ópticamente activa usada como un fármaco es muy importante para conferir un efecto farmacológico específico y evitar efectos secundarios, etc. La producción fácil de un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo que tienen una elevada pureza óptica ha sido conseguido satisfactoriamente llevando a cabo la desalcoxycarbonilación asimétrica de un derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico según la presente invención. Además, ha resultado posible obtener fácilmente un derivado de éster de ecgonina anhidra que tiene una pureza óptica muy elevada sintetizando un derivado de éster de ácido carboxílico de ecgonina anhidra mediante el uso del derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo que tienen una elevada pureza óptica. Además de ello, es posible sintetizar un derivado de éster de ecgonina anhidra cristalino. Además de ello, ha resultado posible preparar fácilmente un derivado de éster de ecgonina anhidra cristalino que tenga una pureza óptica mucho más elevada mediante purificación por recristalización.

Por ejemplo, como se muestra en el siguiente esquema de reacciones J, cuando se sintetizó (1R,5S)-8-t-butoxicarbonil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-eno-2-carboxilato de metilo ((-)-6a: R' = Boc y R = Me en la fórmula (6)) mediante a conversión del sustituyente del grupo amino de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((-)-2b: R' = Bn y R = Me en la fórmula (2)) en un grupo BOC y la reducción del compuesto resultante, seguido

ES 2 356 225 T3

de deshidratación, se obtuvieron agujas incoloras (PF 79-80°C). Por tanto, ha resultado muy fácil aumentar la pureza óptica mediante recristalización. Puede ser sintetizado (1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-eno-2-carboxilato de metilo ((-)-6b: R' = Me y R = Me en la fórmula (6)) que tiene una pureza óptica muy elevada sustituyendo el grupo BOC del compuesto (-)-6^a por un grupo metilo.

Esquema de reacciones J



La presente invención se ilustra más en detalle mediante los siguientes ejemplos, que no deben concebidos como una limitación del alcance de la invención.

Los métodos para medir las propiedades físicas de las sustancias obtenidas, disolventes comunes, etc. son como sigue.

(1) punto de fusión: medido mediante el uso de un aparato de fase micro-caliente (Yanagimoto) y un aparato de puntos de fusión por capilaridad directamente calentado (Mitamura Riken Industries, Ltd.).

(2) ^1H -RMN: medida con un espectrómetro Varian XL-300. Los valores de los desplazamientos químicos están expresados en ppm usando tetrametilsilano (TMS) como un patrón interno.

(3) rotación óptica: medida con un dispositivo Horiba Sepa-200.

(4) Espectro infrarrojos: medido con un dispositivo Jasco IR-810 y SHIMADZU FTIR-8300. Las frecuencias están expresadas en cm^{-1} .

(5) espectro de masas: medido con un espectrómetro de masas JEOL JMX-SXI02AQQ y un espectrómetro de masas JEOL JMS-GCmate.

(6) análisis elemental: medido con un dispositivo PERKINELMER Series CHNS/O Analyzer 2400.

(7) Gel de sílice para cromatografía: se usaron Wakogel C-200 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), gel de sílice 60 PF₂₅₄ (Nacalai Tesque, Inc.), Kieselgel 60 Art. 9385 (Merck), TLC-Kieselgel 60 Art. 11695 (Merck), gel de sílice 60 N (Kanto Chemical Co., Inc.) y SIL-60-S75 (YMC CO., LTD.).

(8) Placas de gel de sílice para TLC preparativa: se usaron Kieselgel 60 F₂₅₄ Art. 5715 (Merck, 0.25 mm) y Kieselgel 60 F₂₅₄ Art. 5744 (Merck, 0.5 mm).

(9) HPLC preparativa: se usó JAI LC908. Como columnas se usaron JAIGEL-1H, JAIGEL-2H y JAIGEL-SIL S-043-15.

(10) HPLC para análisis cualitativo: se usó un dispositivo Shimadzu LC-10^a. Como columna, se usó una columna Daieel Chiral (CHIRALCEL OD).

ES 2 356 225 T3

(11) disolventes: como un disolvente de éter o un disolvente aromático usado en cada reacción, se usó uno que se hubiera preparado anhidro mediante destilación a partir de benzofenona-cetilo de sodio en el momento de su uso. Como cloroformo, se usó un que se hubiera preparado anhidro destilando a partir de CaCl_2 , después de 10 lavados con agua para separar un etanol estabilizador en el momento de uso. Como otros disolventes anhidros se usaron los que se hubieran preparado anhidros según un método convencional.

(12) SE usaron las siguientes abreviaturas en los ejemplos descritos a continuación:

Ac: grupo acetilo, Bn: grupo bencilo, Bu: grupo butilo, BOC: grupo t. butoxicarbonilo, Z: grupo benciloxicarbonilo, DMAP: 4-dimetilaminopiridina, Et_3N : trietilamina, MeOH: metanol, THF: tetrahidrofurano, AcOEt acetato de etilo, PLE: esterasa de hígado porcino, PPL: lipasa de páncreas porcino. B.Y.: levadura de panadería, MS4A: tamices moleculares 4A.

Ejemplo 1

Síntesis de 8-metil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo (1a: $R' = \text{Me}$ y $R = \text{Me}$ en la fórmula (1))

A una solución acuosa (30 ml) de 2,5 dimetoxitetrahydrofurano (6,48 ml, 50 mmol) se añadió ácido clorhídrico concentrado (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completarse la reacción, la solución de la reacción se neutralizó con carbonato de potasio y el metanol en exceso se evaporó bajo presión reducida. El residuo se extrajo usando una columna Extrelut, una columna para extracción con cloroformo. El extracto se secó sobre MS4A y sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, con lo que se obtuvo un producto en bruto de dialdehído succínico.

Bajo una atmósfera de nitrógeno al aldehído succínico obtenido se añadió gota a gota una solución en metanol (70 ml) de 1,3-aceton-dicarboxilato de dimetilo (7,49 ml, 70 mmol) y una solución en metanol 30 ml) de metilamina (7,25 ml, 70 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante una noche. Tras completar la reacción, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (CHCl_3 : MeOH = 100:1) para obtener 11,9 g del compuesto del título 8-metil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo. El rendimiento fue de 91% en moles.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómeros); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11,9 (s, 0,43H), 11,8 (s, 0,43H), 4,01-3,47 (m, 8H), 3,18 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 0,38H), 2,98 (d, $J=1,2\text{Hz}$, 0,76H), 2,39 (s, 1,29H), 2,30 (s, 1,71H), 2,27-1,51 (m, 4H); IR (CHCl_3): 3689, 1735, 1654, 1622, 1444, 1249, 1244, 1174 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 356 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), HRMS (FAB) $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ ($\text{M}^+\text{+H}$): Calc. 256,1185, Encontrado 256,1179.

Ejemplo 2

Síntesis de 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo (1b: $R' = \text{Bn}$ y $R = \text{Me}$ en la fórmula (1))

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade gota a gota una solución en metanol (15 ml) de bencilamina (5,46 ml, 50 mmol) a una solución en metanol (15 ml) de succin-dialdehído obtenida de la misma manera que en el ejemplo 1 a 0°C y agitada durante 2 horas. Seguidamente se añade gota a gota una solución en metanol (15 ml) de 1,3-acetono-dicarboxilato de dimetilo (7,22 ml, 50 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 19 horas adicionales.

Tras completarse la reacción, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el producto en bruto así obtenido se purificó por medio de una cromatografía en columna en gel de sílice (ACIOEt : hexano = 1:5) para obtener 11,8 g del compuesto del título 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]-octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo.

El rendimiento fue de 74% en moles.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómeros); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11,9 (s, 0,25H), 11,8 (s, 0,25H), 7,34-7,24 (m, 5H), 4,09-3,82 (m, 1H), 3,78-3,57 (m, 9H), 3,37 (s, 0,33H), 3,33 (s, 0,33H), 3,18 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 0,33H), 2,96 (d, $J=1,5\text{Hz}$, 0,5H), 2,25-1,49 (m, 4H); IR (CHCl_3): 3690, 1738, 1659, 1620, 1603, 1445, 1263, 1236 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 332 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100); HRMS (FAB) $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ ($\text{M}^+\text{+H}$): Calc. 332,1498, Encontrado 332,1493.

Ejemplo 3

Síntesis de 8-benciloxycarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo (1h: R' = Me y R = Z en la fórmula (1))

A una solución en ácido acético (50 ml) del 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo obtenido en el ejemplo 2 se añadió 10% de Pd-C (cantidad catalítica) y la mezcla resultante se agitó durante 9 horas bajo una atmósfera de hidrógeno a 40°C. Tras completarse la reacción, la mezcla se filtró con Celite y se concentró a vacío. El residuo se ajustó a pH 8,0-8,5 con una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂CO₃, se filtró y se concentró a vacío, con lo que se obtuvo un producto en bruto de un derivado desbencilado de 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo. A una solución del derivado desbencilado obtenido en cloroformo (80 ml) se añadieron cloruro de benciloxycarbonilo (1,80 ml, 12,6 mmol) y trietilamina (1,76 ml, 12,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo una presión de nitrógeno a temperatura ambiente durante 11 horas. Tras completarse la reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio a la mezcla de reacción y seguidamente se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano = 1:2) para obtener 2,75 g del compuesto del título 8-benciloxycarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo. El rendimiento de las dos etapas anteriores fue de 87% en moles.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómeros); ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 11,7 (s, 0,25H), 7,40-7,30 (m, 5H), 5,23-4,70 (m, 4H), 3,82-3,59 (m, 6H), 3,44 (s, 1H), 3,10 (s, 0,25H), 3,09 (s, 0,5H), 2,40-1,56 (m, 4H); IR (CHCl₃): 1739, 1701, 1662, 1618, 1498, 1444, 1436, 1425, 1369, 1336, 1319, 1303, 1290, 1265, 1244 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 376 (M⁺+H, 57); HRMS (FAB) C₁₉H₂₂NO₇ (M⁺+H): Calc. 376,1397, Encontrado 376,1395.

Ejemplo 4

Síntesis de 8-t-butoxycarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo (1i: R' = Boc y R = Me en la fórmula (1))

A una solución en cloroformo (30 ml del derivado desbencilado) 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo (1,37 g, 5,62 mmol) obtenido en el ejemplo 3 se añadieron dicarbonato de di-t-butilo (1,55 ml, 6,75 mmol) y trietilamina (0,94 ml, 6,75 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio a la mezcla de reacción y seguidamente se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano = 1:5) para obtener 1,90 g del compuesto del título 8-t-butoxycarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo. El rendimiento fue de 98% en moles.

Agujas incoloras (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómero); PF 89-90°C (ACOEt/hexano = 1/4);

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 11,9 (s, 0,2H), 11,8 (s, 0,3H), 5,03-4,58 (m br, 1,8H), 4,16 (d, J=3,7Hz, 0,2H), 3,82-3,66 (m, 6H), 3,49 (s, 0,25H), 3,33 (s, 0,25H), 3,07 (s, 0,5H), 2,31-1,78 (m, 2,5H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,54-1,22 (m, 10H); IR (KBr): 1743, 1693, 1654, 1622, 1439, 1417, 1390, 1367, 1336, 1298, 1276, 1224, 1207, 1161, 1105, 1049, 1020 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 342 (M⁺+H, 44); HRMS (FAB) C₁₆H₂₄NO₇ (M⁺+H): Calc. 342,1553, Encontrado 342,1555;

Análisis elemental Calc. C₁₆H₂₃NO₇: C, 56,30; H, 6,79; N, 4,10, Encontrado: C, 56,38; H, 6,94; N, 4,08.

Ejemplo 5 (solamente referencia)

Síntesis de 8-metil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de dimetilo (2a: R' = Me y R = Me en la fórmula (2))

Se añadió Lipasa PS (3,79 g) a una mezcla de 8-metil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo (1a) (430 mg, 1,68 mmol) obtenida en el ejemplo 1, tolueno (10 ml) y tampón de fosfato 0,3 M (pH = 7,2, 10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción calentó a 80°C durante 10 minutos y se filtró con Celite y el filtrado se ajustó a pH 8-8,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃:MeOH = 40:1) para obtener 161 mg de 8-metil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de dimetilo. El rendimiento fue de 48,5% en moles. La reacción se llevó a cabo de la misma manera que anteriormente, con la excepción de que se usó cada uno de lipasa A, lipasa M, lipasa AY, lipasa F-AP-15, lipasa AK, lipasa de páncreas porcino (PPL), etc. en lugar de lipasa PS, para proporcionar un rendimiento de 30 a 50% en moles. Sin embargo, todos los productos de reacción eran compuestos de monoésteres ópticamente inactivos.

ES 2 356 225 T3

Agujas incoloras (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómero). Pureza óptica 0% ee; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11,8 (s br, 0,2H), 3,89-3,70 (m, 5H), 3,65-3,60 (m, 0,15H), 3,52-3,45 (m, 0,15H), 3,40-3,30 (m, 0,5H), 2,85-2,68 (m, 1H), 2,53 (s, 0,75H), 2,37 (s, 0,3H), 2,35 (s, 2,1H), 2,26-2,05 (m, 3H), 1,92-1,86 (m, 0,5H), 1,82-1,75 (m, 0,5H), 1,64-1,50 (m, 1H); IR (CHCl_3): 3689, 1716, 1444, 1303, 1234, 1203 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 198 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100); HRMS (FAB) $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): Calc. 198,1130, Encontrado 198,1138; Análisis elemental $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ Calc.: C, 60,90; H, 7,67; N, 7,10, Encontrado: C, 60,70; H, 7,73; N, 7,16.

Ejemplo 6

Síntesis de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((-)-2b: $\text{R}' = \text{Bn}$ y $\text{R} = \text{Me}$ en la fórmula (2))

Usando cada una de diversas enzimas, se llevó a cabo la desmetoxycarbonilación asimétrica de 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo mediante los siguientes métodos (A) (B) y (C).

(A) Síntesis usando Lipasa (solamente de referencia)

Según el método descrito en el Ejemplo 5, la agitación se realizó durante 8 días bajo las siguientes condiciones PPL 300 mg/100 mg de sustrato, tolueno-tampón de fosfato 0,3 M ($\text{pH} = 7,2$), 35°C . Se consiguió un rendimiento de 28% en moles, pero la pureza óptica fue de 0% ee.

(B) Síntesis usando PLE

A una solución de 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo (5,00 g, 15,1 mmol) en tampón de fosfato 0,1 M ($\text{pH} = 8,0$, 150 ml) se añadió PLE (794 mg, 1.000 unidades/mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{AcOEt}:\text{hexano} = 1:8$) para obtener 644 mg del compuesto del título (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de dimetilo. El rendimiento fue de 20% en moles.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómero); $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -9,81$ (c 1,60 CHCl_3); pureza óptica 43% ee; ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11,8 (s, 0,4H), 7,42-7,23 (m, 5H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,64 (s, 1,33H), 3,62 (s, 0,67H), 3,61-3,47 (m, 1H), 3,37 (t, $J=5,7\text{Hz}$, 1H), 3,12 (t, $J=2,0\text{Hz}$, 0,3H), 2,97-2,90 (m, 0,3H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,32-2,03 (m, 2H), 1,92-1,49 (m, 2H); IR (CHCl_3): 3690, 1736, 1713, 1655, 1445, 1350, 1221, 1217 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 274 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100); HRMS (FAB) $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): Calc. 274,1443.

(C) Síntesis usando levadura de panadería (solamente de referencia)

A una solución acuosa de levadura de panadería (50 ml) se añadió sacarosa (4,14 g) y la mezcla se agitó a 35°C durante 30 minutos. Después de la agitación, la solución así obtenida se añadió a 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dimetilo (457 mg, 1,38 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 2 días. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{AcOEt}:\text{hexano} = 1:8$) para obtener 61,6 mg del compuesto del título de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo. El rendimiento fue de 16% en moles.

Aceite amarillo claro; $[\alpha]_{\text{D}}^{19} +1,94$ (c 1,12 CHCl_3); pureza óptica 43% ee.

De la misma manera que anteriormente la desmetoxycarbonilación asimétrica de cada uno de los ésteres metílicos de ácido tropinon-dicarboxílico obtenidos convirtiendo el grupo protector de amino R' de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 4 anteriores en un grupo Boc o un grupo Z se intentó usando cada una de las enzimas Lipasa A, Lipasa M, Lipasa AY, Lipasa F-AP-15, Lipasa PS, Lipasa AS, PPL, PLE, B.Y., etc. No se obtuvo ningún éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo en ningún caso.

Ejemplo 7

Síntesis de 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dietilo (1c: $\text{R}' = \text{Bn}$ y $\text{R} = \text{Et}$ en la fórmula (1))

A una solución acuosa (30 ml) de 2,5 dimetoxitetrahydrofurano (6,48 ml, 50 mmol) se añadió ácido clorhídrico concentrado (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras completarse la reacción, la solución de la reacción se neutralizó con carbonato de potasio y el metanol en exceso se evaporó bajo presión

reducida. El residuo se extrajo una columna Extrelut, Una columna para extracción con cloroformo. La solución de extracto de cloroformo se secó sobre MS4A y sulfato de magnesio, se filtró y seguidamente se concentró a vacío, con lo que se obtuvo un producto en bruto de succino-dialdehído. Se añadió gota a gota una solución en metanol (15 ml) de bencilamina (9,08 ml, 50 mmol) a una solución en metanol (15 ml) del succinodialdehído obtenido en un baño con hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Seguidamente se le añadió gota a gota una solución metanol (15 ml) de 1,3-acetondicarboxilato de dietilo (5,46 ml, 50 mmol) en un baño con hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas adicionales. Tras completarse la reacción, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (acetona:hexano = 1:5) para obtener 14,7 g del compuesto del título 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dietilo. El rendimiento fue de 82% en moles.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómero); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 12,0 (s, 0,25H), 11,9 (s, 0,25H), 7,36-7,24 (m, 5H), 4,32-3,57 (m, 8H), 3,36 (s, 0,33H), 3,31 (s, 0,33H), 3,16 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 0,33H), 2,93 (d, $J=1,2\text{Hz}$, 0,5H), 2,25-1,77 (m, 4H), 1,34-1,03 (m, 6H); IR (CHCl_3): 1732, 1654, 1622, 1321, 1301, 1261, 1230, 1182, 1092 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 360 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100); HRMS (FAB) $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): Calc. 360,1811, Encontrado 360,1821.

Ejemplo 8

Síntesis de 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de diisopropilo (1d: $\text{R}' = \text{Bn}$ y $\text{R} = i\text{-Pr}$ en la fórmula (1))

A una solución acuosa (30 ml) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (6,48 ml, 50 mmol) se añadió ácido clorhídrico concentrado (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras completarse la reacción, la solución de la reacción se neutralizó con carbonato de potasio y el metanol en exceso se evaporó bajo presión reducida. El residuo se extrajo una columna Extrelut, Una columna para extracción con cloroformo. La solución de extracto de cloroformo se secó sobre MS4A y sulfato de magnesio, se filtró y seguidamente se concentró a vacío, con lo que se obtuvo un producto en bruto de succino-dialdehído. Seguidamente se añadió 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (7,2 ml, 50 mmol) a una solución de isopropóxido de sodio (38,3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se llevó a reflujo durante 24 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con AcOEt. El extracto se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío con lo que se obtuvo un producto en bruto de 1,3-acetondicarboxilato de diisopropilo.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución en metanol (15 ml) de bencilamina (5,46 ml, 50 mmol) a una solución en metanol (15 ml) del succino-dialdehído obtenido en un baño con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Seguidamente, se le añadió gota a gota una solución en metanol (15 ml) del 1,3-acetondicarboxilato de diisopropilo obtenido en un baño con hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 19 horas adicionales. Tras completarse la reacción, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt :hexano = 1:15) para obtener 1,42 g del compuesto del título 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de diisopropilo. El rendimiento fue de 7,3% en moles.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómero); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 12,1 (s, 0,25H), 11,9 (s, 0,25H), 7,41-7,10 (m, 5H), 5,17-4,98 (m, 1,6H), 4,87 (septet, $J=6,2\text{Hz}$, 0,4H), 4,00-3,55 (m, 4H), 3,37 (s, 0,25H), 3,32 (s, 0,25H), 3,14 (d, $J=2,4\text{Hz}$, 0,5H), 2,90 (d, $J=1,3\text{Hz}$, 0,5H), 2,28-1,62 (m, 4H), 1,45-1,17 (m, 10H), 1,14 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 1H), 0,87 (d, $J=6,3\text{Hz}$, 1H); IR (CHCl_3): 3689, 1782, 1652, 1263, 1182, 1103 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 388 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 39); HRMS (FAB) $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): Calc. 388,2124, Encontrado 388,2117.

Ejemplo 9

Síntesis de 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dibutilo (1e: $\text{R}' = \text{Bn}$ y $\text{R} = n\text{-Bu}$ en la fórmula (1))

A una solución acuosa (30 ml) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (6,48 ml, 50 mmol) se añadió ácido clorhídrico concentrado (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras completarse la reacción, la solución de la reacción se neutralizó con carbonato de potasio y el metanol en exceso se evaporó bajo presión reducida. El residuo se extrajo usando una columna Extrelut, Una columna para extracción con cloroformo. La solución de extracto de cloroformo se secó sobre MS4A y sulfato de magnesio, se filtró y seguidamente se concentró a vacío, con lo que se obtuvo un producto en bruto de succino-dialdehído. Seguidamente se añadió 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (7,2 ml, 50 mmol) a una solución de butóxido de sodio (60 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 19 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío con lo que se obtuvo un producto en bruto de 1,3-acetondicarboxilato de dibutilo.

ES 2 356 225 T3

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución en metanol (15 ml) de bencilamina (5,46 ml, 50 mmol) a una solución en metanol (15 ml) del succino-dialdehído obtenido en un baño con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Seguidamente, se le añadió gota a gota una solución en metanol (15 ml) del 1,3-acetondicarboxilato de dibutilo obtenido en un baño con hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 13,5 horas adicionales. Tras completarse la reacción el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano = 1:15) para obtener 4,77 g del compuesto del título 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dibutilo. El rendimiento fue de 23% en moles.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómero); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 12,0 (s, 0,2H), 11,8 (s, 0,2H), 7,39-7,24 (m, 5H), 4,22-3,97 (m, 4H), 3,90-3,58 (m, 4H), 3,37 (s, 0,8H), 3,17 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 0,4H), 2,94 (d, $J=1,5\text{Hz}$, 0,4H), 2,28-1,22 (m, 12H), 0,97-0,84 (m, 6H); IR (CHCl_3): 1732, 1654, 1622, 1321, 1301, 1257, 1180 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 416 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 28); HRMS (FAB) $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): Calc. 416,2451, Encontrado 416,2444.

Ejemplo 10

Síntesis de 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dibencilo (1f: $\text{R}' = \text{Bn}$ y $\text{R} = \text{Bn}$ en la fórmula (1))

A una solución acuosa (10 ml) de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (1,3 ml, 10 mmol) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras completarse la reacción, la solución de la reacción se neutralizó con carbonato de potasio y el metanol en exceso se evaporó bajo presión reducida. El residuo se extrajo usando una columna Extrelut, Una columna para extracción con cloroformo. La solución de extracto de cloroformo se secó sobre MS4A y sulfato de magnesio, se filtró y seguidamente se concentró a vacío, con lo que se obtuvo un producto en bruto de succino-dialdehído. Seguidamente se añadieron alcohol bencílico (10,9 ml, 100 mmol) y DMAP (un catalizador) a una solución de 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo 1,44 ml, 10 mmol) en tolueno (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 5 horas. Tras completarse la reacción, el disolvente en exceso evaporó bajo presión reducida para obtener un producto en bruto de 1,3 acetondicarboxilato de dibencilo.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de bencilamina (1,10 ml, 10 mmol) en alcohol bencílico (5ML) a una solución del succino-dialdehído obtenido en alcohol bencílico (5 ml) en un baño con hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Seguidamente, se le añadió gota a gota una solución del 1,3-acetondicarboxilato de dibencilo obtenido en alcohol bencílico (5 ml) en un baño con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas adicionales. Tras completarse la reacción, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano = 1:15) para obtener 912 mg del compuesto del título 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dibencilo. El rendimiento fue de 19% en moles.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente diestereoisómero); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11,9 (s, 0,25H), 11,8 (s, 0,25H), 7,42-7,12 (m, 15H), 5,27-4,80 (m, 4H), 4,16-3,81 (m, 2H), 3,73-3,50 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 0,5H), 3,24 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 0,5H), 3,00 (d, $J=1,4\text{Hz}$, 0,5H), 2,28-1,77 (m, 4H); IR (CHCl_3): 1733, 1654, 1450, 1259, 1230, 1166 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 484 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 33); HRMS (FAB) $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): Calc. 484,2124, Encontrado 484,2129.

Ejemplo 11

Síntesis de 8-benciloxycarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dietilo (1g: $\text{R}' = \text{Z}$ y $\text{R} = \text{Et}$ en la fórmula (1))

Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron cloruro de benciloxycarbonilo (0,639 ml, 4,48 mmol) y trietilamina (0,624 ml, 4,48 mmol) a una solución en cloroformo (20 ml) del 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dietilo obtenido en el ejemplo 3 y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio a la mezcla de reacción y seguidamente se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (AcOEt:hexano = 1:10) para obtener 1,32 g del compuesto del título 8-benciloxycarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dietilo. El rendimiento fue de 88% en moles.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente diastereoisómero); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 12,0 (s, 0,1H), 11,8 (s, 0,4H), 7,61-7,28 (m, 5H), 5,23-4,64 (m, 4H), 4,31-4,09 (m, 4H), 4,01-3,84 (m, 0,75H), 3,32 (s br, 0,25H), 3,08 (s br, 0,5H), 2,35-1,82 (m, 3H), 1,72-1,53 (m, 1H), 1,36-1,06 (m, 6H); IR (CHCl_3): 3689, 1733, 1701, 1658, 1602, 1472, 1265, 1242, 1180, 1105 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 404 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 65); HRMS (FAB) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_7$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): Calc. 404,1739, Encontrado 404,1746.

ES 2 356 225 T3

Ejemplo 12

Síntesis de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de etilo ((-)-2c: R' = Bn y R = Et en la fórmula (2))

A una solución de 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dietilo (993,3 mg, 2,76 mmol) en tampón de fosfato 0,1 M (pH 8,0, 27,6 ml) se añadió PLE (726,3 mg, 5.000 unidades/mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1) para obtener 396,4 mg del compuesto del título (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de etilo. El rendimiento fue de 50% en moles.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómero); [α]_D²¹ -9,09 (c 1,66, CHCl₃); pureza óptica 93% ee; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 11,9 (s, 0,3H), 7,44-7,22 (m, 5H), 4,29-3,97 (m, 2H), 3,88-3,43 (m, 4H), 3,39-3,36 (m, 0,4H), 3,11 (t, J=2,0Hz, 0,3H), 2,96-2,89 (m, 0,5H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,31-2,03 (m, 2,5H), 1,92-1,75 (m, 1H), 1,69-1,49 (m, 1H), 1,38-1,04 (m, 3H); IR (CHCl₃): 1732, 1714, 1647, 1604, 1301, 1236, 1224 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 288 (M⁺+H, 100); HRMS (FAB) C₁₇H₂₂NO₃ (M⁺+H): Calc. 288,1599, Encontrado 288,1590.

El mismo experimento anterior se llevó a cabo con la excepción de que se cambió el tiempo de agitación a 3 horas o 48 horas. Cuando el tiempo de agitación fue de 3 horas, el rendimiento fue de 3% en moles y la pureza óptica de 95 ee. Cuando el tiempo de agitación fue de 48 horas, el rendimiento fue de 7% en moles y la pureza óptica de 97% ee.

Ejemplo 13

Síntesis de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de isopropilo ((-)-2d: R' = Bn y R = i-Pr en la fórmula (2))

A una solución en tampón de fosfato 0,1 M (pH = 8,0, 72 ml) del 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de diisopropilo (1d) (1,4 g, 3,61 mmol) obtenido en el ejemplo 8 se añadió PLE (950 mg, 5.000 unidades/mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 200:1) para obtener 159 mg del compuesto del título (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de isopropilo. El rendimiento fue de 15% en moles y la pureza óptica de 63% ee.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómero); [α]_D²⁴ -11,1 (c 1,18, CHCl₃); pureza óptica 63% ee; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 12,0 (s, 0,3H), 7,43-7,23 (m, 5H), 5,14-4,99 (m, 1H), 3,93-3,49 (m, 4H), 3,45-3,35 (m, 0,9H), 3,11 (t, J=2,1Hz, 0,3H), 2,89-2,71 (m, 1H), 2,28-2,03 (m, 2,5H), 1,92-1,49 (m, 2H), 1,33-1,14 (m, 6H); IR (CHCl₃): 1732, 1716, 1647, 1602, 1284, 1234, 1105 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 302 (M⁺+H, 34); HRMS (FAB) C₁₈H₂₄NO₃ (M⁺+H): Calc. 302,1757, Encontrado 302,1764.

Ejemplo 14

Síntesis de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de butilo ((-)-2e: R' = Bn y R = Bu en la fórmula (2))

A una solución en tampón de fosfato 0,1 M (pH = 8,0, 200 ml) del 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dibutilo (1e) (8,37 g, 20,1 mmol) obtenido en el ejemplo 9 se añadió PLE (5,3 g, 5.000 unidades/mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano = 1:10) para obtener 3,23 g del compuesto del título (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de butilo. El rendimiento fue de 51% en moles y la pureza óptica de 95% ee.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente diastereoisómero); [α]_D²⁵ -9,38 (c 0,71, CHCl₃); pureza óptica 95% ee; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 11,9 (s, 0,4H), 7,42-7,21 (m, 5H), 4,23-4,07 (m, 2H), 4,01-3,34 (m, 4,3H), 3,12 (t, J=2,1Hz, 0,3H), 2,94-2,69 (m, 1H), 2,30-2,04 (m, 2H), 1,92-1,23 (m, 7H), 0,95-0,88 (m, 3H); IR (CHCl₃): 1732, 1714, 1647, 1604, 1299, 1234 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 316 (M⁺+H, 42); HRMS (FAB) C₁₉H₂₆NO₃ (M⁺+H): Calc. 316,1913, Encontrado 316,1905.

Ejemplo 15

Síntesis de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de bencilo ((-)-2f; R' = Bn y R = Bn en la fórmula (2))

A una solución de tampón de fosfato 0,1 M (pH = 8,0, 35 ml) del 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dibencilo (1f) (779 mg, 1,61 mmol) obtenido en el ejemplo 10 se añadió PLE (424 mg, 5000 unidades/mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía de columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1) para obtener 287n mg del compuesto del título (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de bencilo. El rendimiento fue de 51% en moles y la pureza óptica de 74% ee. Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómeros); $[\alpha]_D^{27}$ -7,74 (c 1,23, CHCl₃); pureza óptica 74% ee; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 11,8 (s, 0,1H), 7,47-7,16 (m, 10H), 5,27-4,80 (m, 0,67H), 4,70 (s, 1,33H), 3,92-3,56 (m, 4H), 3,51-3,37 (m, 0,75H), 3,18 (t, J=2,1Hz, 0,67H), 2,87-2,66 (m, 2H), 2,28-2,02 (m, 2H), 1,93-1,52 (m, 2H); IR (CHCl₃): 1735, 1716, 1651, 1612, 1454, 1396, 1298, 1235, 1174, 1166, 1132 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 350 (M⁺+H, 37); HRMS (FAB) C₂₂H₂₄NO₃ (M⁺+H): Calc. 350,1756, Encontrado 350,1760.

Ejemplo 16

Síntesis de (1R,5S)-8-benciloxycarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de etilo ((-)-2g; R' = Z y R = Et en la fórmula (2))

A una solución de tampón de fosfato 0,1 M (pH = 8,0, 30 ml) del 8-benciloxycarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2,4-dicarboxilato de dietilo (1g) (404 mg, 1,00 mmol) obtenido en el ejemplo 11 se añadió PLE (263 mg, 5.000 unidades/mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró con Celite y el filtrado se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1) para obtener 100 mg del compuesto del título (1R,5S)-8-benciloxycarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de etilo. El rendimiento fue de 30% en moles.

Aceite amarillo claro (una mezcla de tautómeros y simultáneamente estereoisómero); $[\alpha]_D^{26}$ +0,89 (c 1,08, CHCl₃); ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 11,9 (s, 0,2H), 7,49-7,27 (m, 5H), 5,22-5,13 (m, 4H), 4,95 (s br, 0,8H), 4,70-4,57 (m br, 0,67H), 4,47 (s br, 0,33H), 4,27-4,20 (m, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,43-1,85 (m, 4H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,33-1,06 (m, 3H); IR (CHCl₃): 3689, 1697, 1419, 1338, 1321, 1284, 1191, 1099, 1004 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 332 (M⁺+H, 24); HRMS (FAB) C₁₈H₂₂NO₅ (M⁺+H): Calc. 332,1548, Encontrado 332,1501.

La Tabla 1 resume los resultados de las desalcoxycarbonilaciones asimétricas catalizadas por enzimas de cada uno de los ésteres de ácidos tropinon-dicarboxílicos que se describen en los Ejemplos 5 a 16.

(Tabla pasa a página siguiente)

Desalcoxycarbonilación asimétrica de ésteres de ácidos tropinon-dicarboxílicos

Ejemplo	Sustrato	R'	R	Producto	Condi- ciones	Enzima	Tiempo	Rendi- miento	Pureza óptica
5	1a	Me	Me	2a	A	Lipasa ^{a)}	3 días	30-50% mol	0% ee
6A	1b	Bn	Me	2b	A	PPL ^{b)}	8 días	28% mol	0% ee
6B	1b	Bn	Me	(-)-2b	B	PLE ^{c)}	14 h	20% mol	43% ee
6C	1b	Bn	Me	(2)-2b	C	B.Y. ^{d)}	2 días	16% mol	6% ee
12	1c	Bn	Et	-	A	PPL ^{e)}	5 días	0% mol	-
12	1c	Bn	Et	(-)-2c	B	PLE ^{f)}	3 h	30% mol	95% ee
12	1c	Bn	Et	(-)-2c	B	PLE ^{f)}	24 h	50% mol	93% ee
12	1c	Bn	Et	(-)-2c	B	PLE ^{f)}	48 h	7% mol	97% ee
13	1d	Bn	i-Pr	(-)-2d	B	PLE ^{f)}	24 h	15% mol	63% ee
14	1e	Bn	n-Bu	(-)-2e	B	PLE ^{f)}	24 h	34% mol	95% ee
15	1f	Bn	Bn	(-)-2f	B	PLE ^{f)}	24 h	51% mol	74% ee
16	1f	Z	Et	(-)-2g	B	PLE ^{f)}	24 h	30% mol	-

Notas

A: tolueno - tampón de fosfato 0,3 M (pH 7,2), 35°C

B: tampón de fosfato 0,1 M (pH = 8,0), temperatura ambiente

C: levadura de panadería (B.Y.): H₂O, sacarosa, 35°C

a) lipasa; lipasa A, M, AY, F-AP-15, PS, AK: 2 g/400 mg sustrato; solo referencia

b) PPL: 300 mg/100 mg sustrato; solo referencia

c) PLE: 1000 unidades/mmol sustrato

d) B.Y.: 3 g/mmol sustrato; solo referencia

e) PPL: 300 mg/50 mg sustrato; solo referencia

f) PLE: 5000 unidades/mmol sustrato

Ejemplo 17

Síntesis de 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (forma dl)

5 A una solución de 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de dimetilo (23,6 g, 71,2 mmol) en THF (100 ml) se añadió una solución acuosa (100 ml de LiOH·H₂O (7,47 g, 178 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 36 horas, la mezcla de reacción se ajustó a pH 2 HCl 2 N y se agitó. Después de 1 día, la mezcla de reacción agitada se ajustó a pH 8-8,5 con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt: hexano = 1:5) para obtener 18,3 g del compuesto del título 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo. El rendimiento fue de 94% en moles.

Ejemplo 18

Síntesis de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-eno-2-carboxilato de metilo (forma dl)

20 En un baño con hielo, se añadió NaBH₄ (412 mg, 10,6 mmol) a una solución en metanol (55 ml) del 8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (1,45 g, 5,32 mmol) obtenido en el Ejemplo 17 y la mezcla se agitó durante 14,5 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y el disolvente en exceso se evaporó bajo presión reducida. El residuo se ajustó a pH 8,0-8,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en cloroformo (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución resultante se añadieron trietilamina (1,48 ml, 10,6 mmol) y DMAP como catalizador y se le añadió anhídrido trifluoroacético (1,13 ml, 7,98 mmol) en un baño con hielo y seguidamente la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se ajustó a pH 9,0 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano = 1:8) para obtener 577 mg del compuesto del título 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-eno-2-carboxilato de metilo. El rendimiento de las dos etapas anteriores fue de 42% en moles. El compuesto obtenido en el presente Ejemplo tenía una forma dl y se usó como un compuesto patrón de referencia para la medición de la pureza óptica.

35 Aceite amarillo claro ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,37-7,21 (m, 5H), 6,90-6,88 (m, 1H), 3,82 (d, J=6,1Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,66-2,59 (d br, J=20Hz, 1H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 1H); IR (CHCl₃): 1705, 1638, 1603, 1437, 1283, 1259, 1086 cm⁻¹; MS (FAB) m/z 258 (M⁺+H, 100); HRMS (FAB) C₁₆H₂₀NO₂ (M⁺+H): Calc. 258,1509, Encontrado 258,1504.

Ejemplo 19

Síntesis de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((-)-2b: R' = Bn y R = Me en la fórmula (2))

45 (1) *Síntesis de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de etilo ((-)-2c: R' = Bn y R = Et en la fórmula (2))*

50 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió metóxido de sodio (50 ml) a (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de etilo (113 mg, 0,375 mmol) y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 2 horas. Tras completarse la reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y el disolvente en exceso se evaporó bajo presión reducida. El residuo se ajustó a pH 8,0-8,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (OAcOEt:hexano = 1:5) para obtener 1,10 g del compuesto del título (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo. El rendimiento fue de 95% en moles.

60 (2) de la misma manera que anteriormente, el compuesto del título (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo se obtuvo también a partir de cada uno de los compuestos (-)-2d, (-)-2e y (-)-2f cada uno de los cuales tenía un sustituyente diferente al del compuesto (-)2b.

Ejemplo 20

Síntesis de (1R,5S)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-eno-2-carboxilato de metilo (do compuesto A en el esquema de reacciones E)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió NaBH_4 (69,6 mg, 1,84 mmol) a una solución en metanol (10 ml) de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((-)-2b) (264 mg, 0,92 mmol) obtenido en el Ejemplo 19 en un baño con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y el disolvente en exceso se evaporó bajo presión reducida. El residuo se ajustó a pH 8,0-8,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y seguidamente se concentró a vacío. Seguidamente el residuo se disolvió en cloroformo (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se le añadieron trietilamina (267 μl , 1,91 mmol) y DMAP como catalizador. En un baño con hielo se le añadieron anhídrido trifluoroacético (203 μl , 1,44 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas. Tras completarse la reacción, mezcla de reacción se ajustó a pH 8,0-8,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano = 1:5) para obtener 192,2 mg del compuesto del título (1R,5S)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-eno-2-carboxilato de metilo. El rendimiento de las dos etapas anteriores fue de 81% en moles.

Aceite amarillo claro; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -17,8 (c 0,71, CHCl_3); pureza óptica 95% ee; análisis por HPLC quiral [DAICEL CHI-RALCEL OD (25 x 0,46); eluyente: n-hexano/2-propanol = 100/1; caudal: 0,3 ml/min; temperatura: 25°C; detector: 254 nm; (-)-A: 34,3 min, (+)-A: 38,0 min].

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,37-7,21 (m, 5H), 6,90-6,88 (m, 1H), 3,82 (d, J=6,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,66-2,59 (d br, J=20 Hz, 1H), 2,15-2,09 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 1H); IR (CHCl_3): 1705, 1638, 1603, 1437, 1283, 1259, 1086 cm^{-1} ; MS (FAB) m/z 258 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100); HRMS (FAB) $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): Calc. 258,1509, Encontrado 258,1504.

Ejemplo 21

Síntesis de (1R,5S)-8-metil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (el compuesto (+)-B en el esquema de reacciones F)

A una solución de (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((-)-2b) (818 mg, 2,99 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió 10% de Pd-C (un catalizador) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 10 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla se filtró con Celite y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se ajustó a pH 8,0-8,5 con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl_3 :MeOH = 30:1) para obtener 536,5 mg de (1R,5S)-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo. En este caso, el rendimiento fue de 98% en moles. Seguidamente a una solución en metanol (20 ml) de este compuesto (281 mg, 1,54 mmol) se añadieron una solución de formaldehído al 37% (213 μl , 7,67 mmol), ácido fórmico (579 μl , 15,4 mmol) y paraformaldehído (200 mg) y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 17 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se ajustó a pH 8,0-8,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl_3 :MeOH = 50:1) para obtener 5274 mg de (1R,5S)-8-metil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo. El rendimiento de las dos etapas anteriores fue de 88% en moles.

Aceite amarillo claro; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +19,4 (c 0,47, MeOH).

Ejemplo 22

Síntesis de (1R,5S)-8-t-butoxicarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((-)-2h: R' = Boc y R = Me en la fórmula (2))

A una solución en ácido acético (5 ml) del (1R,5S)-8-bencil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo ((-)-2b) (188 mg, 0,69 mmol) obtenido en el Ejemplo 19 se añadió 10% de Pd-C (un catalizador) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 7 horas. Tras completarse la reacción, la mezcla se filtró con Celite y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se ajustó a pH 8,0-8,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y seguidamente se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en cloroformo. Se le añadieron dicarbonato de di-t-butilo (156 μl , 0,677 mmol) y trietilamina (94,4 μl , 0,677 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio a la mezcla de reacción y seguidamente se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y seguidamente

ES 2 356 225 T3

se concentró a vacío y el producto en bruto así obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt:hexano = 1:8) para obtener 127 mg del compuesto del título (1R,5S)-8-t-butoxicarbonil-3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo. El rendimiento de las dos etapas anteriores fue de 73% en moles.

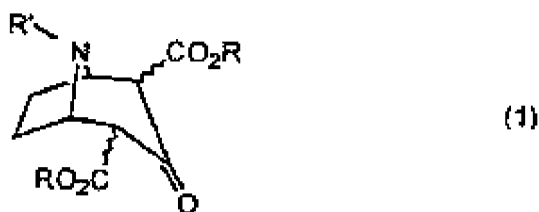
Aceite amarillo claro; $[\alpha]_D^{27}$ -30,9 (c 0,78, CHCl_3); ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11,8 (s, 0,33H), 4,85 (s br, 1H), 4,36 (m br, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,26 (s, 0,33H), 3,09-3,01 (m, 0,67H), 2,42-1,81 (m, 3,67H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,51 (s, 2H), 1,47 (s, 3,5H), 1,45 (s, 3,5H); MS (FAB) m/z 283 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 18); IR (CH_3Cl): 1811, 1755, 1691, 1396, 1373, 1340, 1315, 1286, 1261, 1226, 1203, 1164, 1120, 1074 cm^{-1} ; HRMS (FAB) $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): Calc. 284,1498, Encontrado 284,1493.

Aplicación industrial

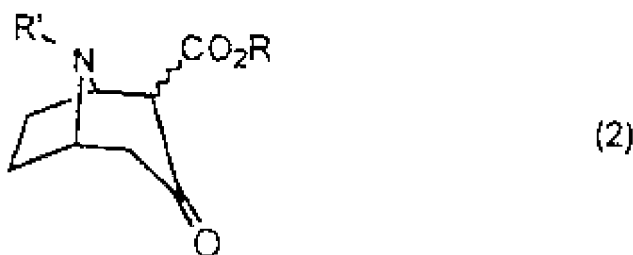
Según la presente invención, se obtuvo un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo, útil como un intermedio para la síntesis de derivados de tropano ópticamente activos, haciendo reaccionar succino-dialdehído con una amina orgánica y ácido acetono-dicarboxílico para obtener un derivado de éster de ácido ditropinon-dicarboxílico y someter seguidamente este derivado a una desalcoxycarbonilación asimétrica catalizada por enzimas. Como el éster metílico de ecgonina anhidra procedente del derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo mediante reducción y deshidratación tenía la misma dirección de rotación óptica que en el caso del éster metílico de ecgonina anhidra obtenido a partir de cocaína natural, se demostró que el derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo obtenido tenía la misma configuración absoluta que el de cocaína natural. El rendimiento del derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo a partir de la desalcoxycarbonilación asimétrica fue de 30 a 50% en moles y su pureza óptica fue de 70 a 97% ee. Además, se encontró que se podía obtener un derivado de éster de ácido carboxílico de ecgonina anhidra cristalino y ópticamente activo reduciendo y seguidamente deshidratando el derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo y que su pureza óptica podía ser fácilmente aumentada por recristalización. Se puso de manifiesto que este derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo obtenido según la presente invención es útil como un intermedio para la síntesis de 2- β -carbometoxi-3- β -feniltropano, 2- β -carbometoxi-3- β -(4-yodofenil)-tropano, 2- β -carbometoxi-3- β -(4-yodofenil)-8-(3-fluoropropil)nortropano y alcaloides de tropano como (-)-feruginina, (+)-knightinol, etc.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo, que comprende someter un derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico representado por la siguiente fórmula (1):



en la que R' es un grupo alquilo, un grupo aralquilo o un grupo protector de amino seleccionado entre grupos acilos alifáticos inferiores, grupos acilos aromáticos, grupos alcóxicarbonilos inferiores, grupos aralquiloxicarbonilos, grupos ariloxycarbonilos y grupos tri-alquilsililos inferiores y R es un grupo alquilo o un grupo aralquilo, a una desalcoxycarbonilación asimétrica en presencia de una enzima que es esterasa de hígado, para obtener un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico representado por la siguiente fórmula (2):



en la que R y R' son como se definieron anteriormente.

2. Un procedimiento para producir un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo según la reivindicación 1, en el que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R' es un grupo aralquilo, un grupo acilo alifático inferior, un grupo acilo aromático, un grupo ariloxycarbonilo o un grupo tri-alquilsililo inferior; o R es un grupo alquilo de 2 a 6 átomos de carbono y R' es un grupo aralquilo; o cada uno R y R' es un grupo aralquilo.

3. Un procedimiento para producir un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo según la reivindicación 1 ó 2, en el que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono seleccionado entre un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo t-pentilo y grupo hexilo y R' es un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono seleccionado entre un grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo fenilpropilo y grupo fenilbutilo; o R es un grupo alquilo de 2 a 6 átomos de carbono seleccionado entre un grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo t-pentilo y grupo hexilo y R' es un grupo aralquilo de 8 ó 9 átomos de carbono seleccionado entre un grupo benciloxycarbonilo y un grupo metoxibenciloxycarbonilo; o cada uno de R y R' es un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono seleccionado entre un grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo fenilpropilo y grupo fenilbutilo.

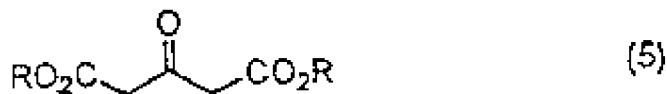
4. Un procedimiento para producir un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo que comprende hacer reaccionar succino-dialdehído representado por la siguiente fórmula (3):



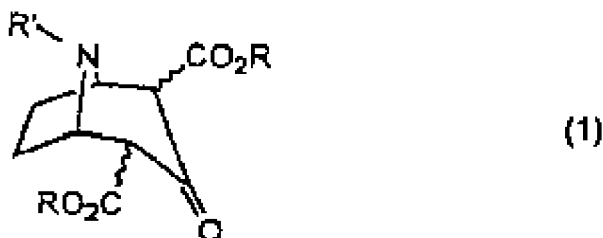
con un amina orgánica representada por la siguiente fórmula (4):



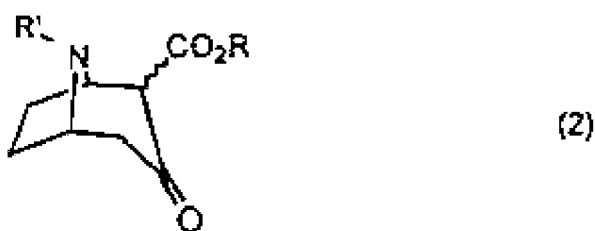
en la que R' es un grupo alquilo o un grupo aralquilo y un éster de ácido acetón-dicarboxílico representado por la siguiente fórmula (5):



en la que R es un grupo alquilo o un grupo aralquilo; si es necesario convirtiendo el sustituyente derivado de sustituyente R' de la amina orgánica de fórmula (4) en un grupo protector de amino; obteniendo así un derivado de éster ácido tropinon-dicarboxílico representado por la siguiente fórmula (1):



en la que R' es un grupo alquilo, un grupo aralquilo, o un grupo protector de amino seleccionado entre grupos acilos alifáticos inferiores, grupos acilos aromáticos, grupos alcóxicarbonilos inferiores, grupos aralquiloxicarbonilos, grupos ariloxycarbonilos y grupos tri-alquilsililos inferiores y R es un grupo alquilo o un grupo aralquilo; y seguidamente someter el derivado de éster de ácido tropinon-dicarboxílico a una desalcóxicarbonilación asimétrica en presencia de una enzima que es esterasa de hígado, para obtener un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo representado por la siguiente fórmula (2):



en la que R y R' son como se definieron anteriormente.

5. Un procedimiento para producir un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo según la reivindicación 4, en el que en la fórmula (1) anterior, R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R' es un grupo aralquilo, un grupo acilo alifático inferior, un grupo acilo aromático, un grupo ariloxycarbonilo o un grupo tri-alquilsililo inferior; o R es un grupo alquilo de 2 a 6 átomos de carbono y R' es un grupo aralquilo; o cada uno de R y R' es un grupo aralquilo.

6. Un procedimiento para producir un derivado de éster de ácido tropinon-monocarboxílico ópticamente activo según la reivindicación 4 ó 5, en el que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono seleccionado entre un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo t-pentilo y grupo hexilo y R' es un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono seleccionado entre un grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo fenilpropilo y grupo fenilbutilo; o R es un grupo alquilo de 2 a 6 átomos de carbono seleccionado entre un grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo t-pentilo y grupo hexilo y R' es un grupo aralquilo de 8 ó 9 átomos de carbono seleccionado entre un grupo benciloxycarbonilo y un grupo metoxibenciloxycarbonilo; o cada uno de R y R' es un grupo aralquilo de 7 a 10 átomos de carbono seleccionado entre un grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo fenilpropilo y grupo fenilbutilo.