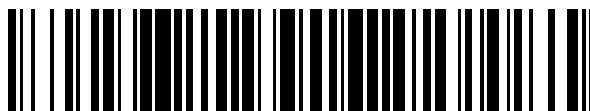


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 175**

51 Int. Cl.:

C07C 229/50 (2006.01) **A61K 31/5375** (2006.01)
C07C 235/06 (2006.01) **A61K 31/00** (2006.01)
C07C 247/04 (2006.01)
C07C 323/61 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
C07D 307/88 (2006.01)
C07D 317/34 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2004 E 09166100 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **25.11.2009 EP 2123630**

54 Título: **Derivado de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2, 6-dicarboxílico**

30 Prioridad:

26.06.2003 JP 2003181930
31.10.2003 JP 2003373511
23.04.2004 JP 2004128663

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2013

73 Titular/es:

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
24-1 Takada 3-chome Toshima-ku
Tokyo 170-8633, JP

72 Inventor/es:

YASUHARA, AKITO;
SAKAGAMI, KAZUNARI;
OHTA, HIROSHI y
NAKAZATO, ATSURO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 394 175 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

Derivado de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2, 6-dicarboxílico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un derivado de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2, 6-dicarboxílico farmacéuticamente eficaz, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato del mismo, como se define en la reivindicación 1. Más específicamente, la presente invención se refiere a un profármaco de un derivado de ácido 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, como se define en la reivindicación 1, que es un compuesto que actúa como un antagonista de mGlu2/mGluR3 que pertenece al subgrupo II de los receptores de glutamato metabólico (metabotrópicos) (mGluR) que es eficaz para el tratamiento y prevención de trastornos psiquiátricos tales como esquizofrenia, ansiedad, y enfermedades relacionadas con ello, depresión, trastorno bipolar y epilepsia; y también de enfermedades neurológicas tales como drogodependencia, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia asociada con rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiencia cerebral, mielopatía y traumatismo craneal.

10 Adicionalmente, la presente invención se refiere al hallazgo de que un profármaco de un compuesto que actúa como antagonista de mGluR2/mGluR3, como se define en la reivindicación 1, muestra alta actividad en la administración oral y aumenta la cantidad de exposición *in vivo* del compuesto parental.

Antecedentes de la invención

Los receptores de glutamato metabotrópico se clasifican farmacológicamente en tres grupos. De estos, el grupo II (mGluR2/mGluR3) se une con adenilciclase e inhibe la acumulación de la estimulación por Forskolina de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) (véase Trends Pharmacol. Sci. 14, 13, 1993 (documento no patente 1 mencionado posteriormente)). De este modo se sugiere que los compuestos que antagonizan la acción de receptores de glutamato metabotrópicos del grupo II son eficaces para el tratamiento y prevención de trastornos psiquiátricos agudos y crónicos y enfermedades neurológicas. Un derivado de ácido 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico es un compuesto que tiene un fuerte efecto antagonista en receptores de glutamato metabotrópicos del grupo II.

Lista de documentos relacionados

Documento no de Patente I

Trends Pharmacol. Sci., 14, 13, 1993

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un fármaco que sea eficaz para el tratamiento y prevención de trastornos psiquiátricos seleccionados de esquizofrenia, ansiedad, depresión, trastorno bipolar y epilepsia; y también eficaz para el tratamiento y prevención de enfermedades neurológicas seleccionadas de drogodependencia, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia asociada con rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiencia cerebral, mielopatía y traumatismo craneal; que es un fármaco que antagoniza la acción de receptores de glutamato metabotrópicos del grupo II y muestra alta actividad en administración oral.

35 El documento GB 2341179 describe derivados de ácido 2-amino-3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico y un procedimiento para la preparación de los mismos. Los compuestos son ligandos para los receptores de glutamato metabotrópicos del grupo II.

40 El documento EP 1295865 se refiere a derivados de ácido 2-amino-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico de una fórmula específica o sales o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son moduladores que actúan en receptores de glutamato metabotrópicos del grupo 2 y que se consideran eficaces para el tratamiento y/o prevención de trastornos psiquiátricos.

El documento EP 1110943 describe compuestos de fluorobiciclo[3.1.0]hexano específicos, que se consideran útiles como fármacos, en particular agonistas del receptor de glutamato metabotrópico del grupo 2 y útiles para tratamiento o prevención de trastornos psiquiátricos.

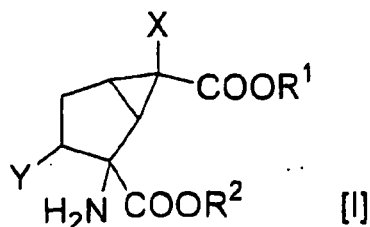
45 El documento EP 1459765 de derecho de prioridad se refiere a compuestos de ácido 2-amino-3-alcoxi-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico específicos que tienen un efecto antagonista en los receptores de glutamato metabotrópicos del grupo II. Los compuestos son útiles como un principio activo en un antidepresivo.

Divulgación de la invención

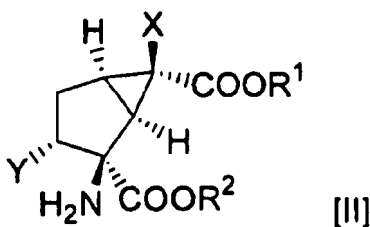
Los inventores de la presente invención han realizado exámenes exhaustivos de derivados de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, y mediante la realización de ensayos con animales con un compuesto parental

como fármaco de ensayo, descubrieron que un profármaco de un derivado de ácido 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico que afecta a los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II aumenta la cantidad de exposición *in vivo* del compuesto parental, completando de esta manera la presente invención.

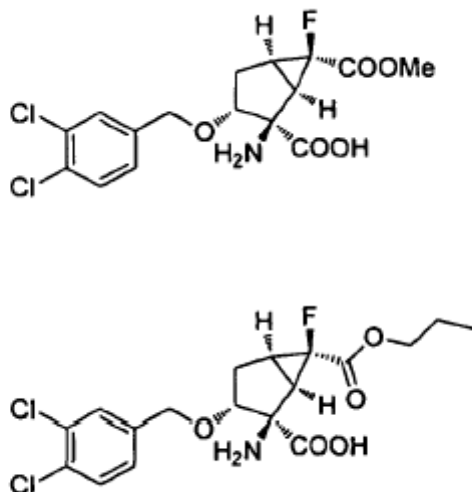
5 La presente invención proporciona un derivado de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexan-2,6-dicarboxílico, (al que puede hacerse referencia en lo sucesivo como "el compuesto de la presente invención"), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo, representado por la fórmula [I]

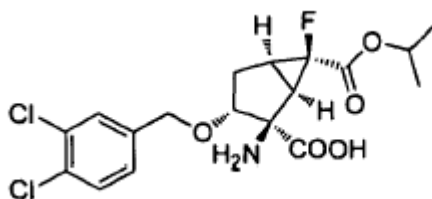


10 en la que X representa flúor, Y representa 3,4-diclorobenciloxi, R² representa hidrógeno y R¹ representa un grupo alquilo seleccionado entre metilo, n-propilo e iso-propilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un hidrato del mismo, en la que la estereoestructura es como se muestra en la fórmula [II] a continuación



Esto significa que en un aspecto la presente invención se refiere a los siguientes compuestos:



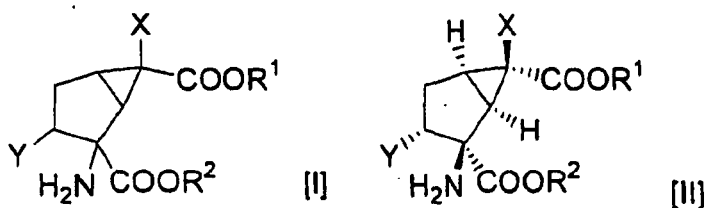


En otro aspecto más, la invención se refiere a un fármaco que comprende uno cualquiera de los derivados de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico anteriores, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los hidratos de los mismos como un principio activo.

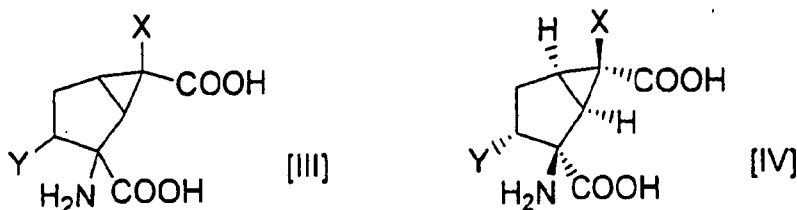
- 5 En otro aspecto más, la invención se refiere a un derivado de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el hidrato del mismo, para su uso en el tratamiento y prevención de esquizofrenia, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, epilepsia, dependencia de fármacos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia asociada con rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiencia cerebral, mielopatía y traumatismo craneal.
- 10 La sal farmacéuticamente aceptable en la presente invención se refiere, por ejemplo, a una sal con un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido fosfórico; una sal con ácidos orgánicos, tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico; una sal con una amina, tal como trimetilamina o metilamina; o una sal con un ión metálico, tal como ión sodio, ión potasio o ión calcio.
- 15 El hidrato en la presente invención se refiere a un hidrato farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención o de la sal del mismo. El compuesto de la presente invención o la sal del mismo pueden absorber humedad y acumular gotas de agua o convertirse en un hidrato exponiéndose a la atmósfera o por recristalización. El hidrato en la presente invención incluye un hidrato de este tipo.

20 En los compuestos representados por la fórmula [I], están presentes cinco átomos de carbono asimétricos en el anillo de biciclo[3.1.0]hexano.

La estereoestructura de los compuestos de la presente invención son cuerpos ópticamente activos que tienen la estructura absoluta representada por la fórmula [II], pero los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en mezclas de enantiómeros tales como cuerpos racémicos o en



- 25 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula [I] y la fórmula [II] no tienen efecto sobre los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II. Sin embargo, pueden hidrolizarse con oxígeno o con productos químicos *in vivo*, proporcionando de esta manera los compuestos representados por la fórmula [III] y la fórmula [V], respectivamente, que son compuestos que tienen un efecto antagónico fuerte sobre los receptores metabotrópicos del grupo II. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son eficaces como fármacos que afectan a la acción de los receptores de glutamato metabotrópico del grupo II. Los compuestos se refieren a un derivado de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o a un hidrato del mismo,
- 30

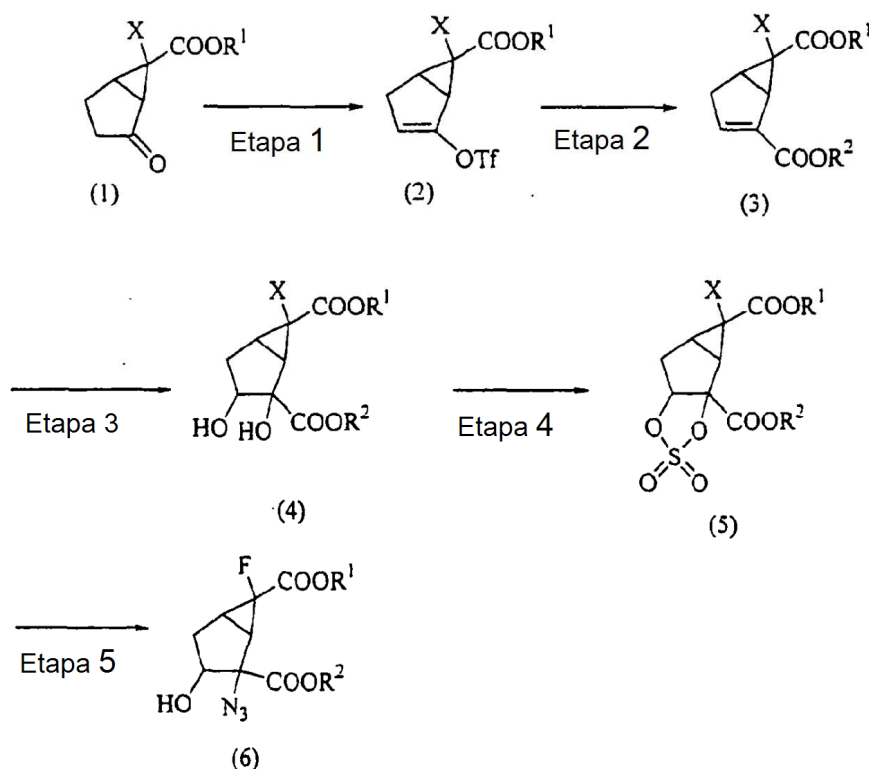


en los que X e Y son como se han definido anteriormente.

Mejor procedimiento para realizar la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención representado por la fórmula [II] o la fórmula [III], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando procedimientos conocidos públicamente de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes procedimientos.

En primer lugar, el compuesto (9), que es un intermedio sintético que se necesita para sintetizar los compuestos de la presente invención representados por la fórmula [I], puede prepararse de la siguiente manera. (En las siguientes fórmulas, X, Y, R¹, R², R³ y R⁴ son como se ha descrito anteriormente. R⁶ representa un grupo aril- o alquil-sulfonilo, tal como un grupo metilo, un grupo fenilsulfonilo, un grupo tosilo o un grupo trifluorometilsulfonilo, un grupo benzoilo o un grupo 4-nitrobenzoilo. R⁷ representa un grupo protector para un grupo amino, cuyos ejemplos incluyen un grupo alcóxicarbonilo tal como un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo t-butoxicarbonilo o un grupo benciloxycarbonilo; un grupo acilo tal como un grupo benzoilo, un grupo p-fenilbenzoilo o un grupo (piridin-2-il)carbonilo; un grupo alquilo tal como un grupo arilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo o un grupo di(p-metoxifenil)metilo; un grupo alqueno tal como un grupo 5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenilo; un grupo sulfenilo tal como un grupo bencenosulfenilo o un grupo 2,4-dinitrosulfenilo; un grupo bencilsulfenilo; un grupo difenilfosfenilo; y un grupo dialquilfosforilo.



Etapa 1: El compuesto (2) puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (1) con un agente de trifluorometanosulfonilación, tal como anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico o N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida), en un disolvente inerte, en presencia de una base. Los ejemplos del disolvente inerte incluyen disolventes de tipo hidrocarburo, tales como benceno, tolueno y hexano; disolventes de tipo halógeno tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; acetonitrilo; o una mezcla de estos disolventes. Los ejemplos de la base incluyen aminas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y piridina; bases inorgánicas tales como hidruro potásico e hidruro sódico; amidas metálicas tales como diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y hexametildisilazano de litio; y alcoholatos tales como metóxido sódico y t-butoxido potásico. Preferentemente, el compuesto (2) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (1) con N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) de 2 a 4 horas de -78°C a la temperatura ambiente, en tetrahidrofurano, en presencia de hexametildisilazano de litio.

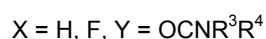
5 Etapa 2: El compuesto (3) puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (2) con monóxido de carbono y R^2OH , en presencia de bases orgánicas, tales como trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y piridina o bases inorgánicas tales como carbonato potásico y hidrogenocarbonato sódico, en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de metales de transición (véase Tetrahedron Letters 26, 1109 (1985)). Los ejemplos del catalizador de metales de transición incluyen un reactivo de paladio cero-valente que puede prepararse en el sistema de reacción, por ejemplo, a partir de un paladio divalente, tal como acetato de paladio (II) y un ligando tal como trifenilfosfina o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (BINAP). También es posible utilizar directamente un reactivo de paladio cero-valente, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0). Los ejemplos del disolvente inerte incluyen disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno y hexano; disolventes de tipo éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; o una mezcla de estos disolventes. Preferentemente, el compuesto (3) se prepara haciendo reaccionar el compuesto (2) con monóxido de carbono y R^2OH de 2 a 7 horas a la temperatura ambiente, en N,N-dimetilformamida, en presencia de diisopropiletilamina, acetato de paladio (II) y trifenilfosfina.

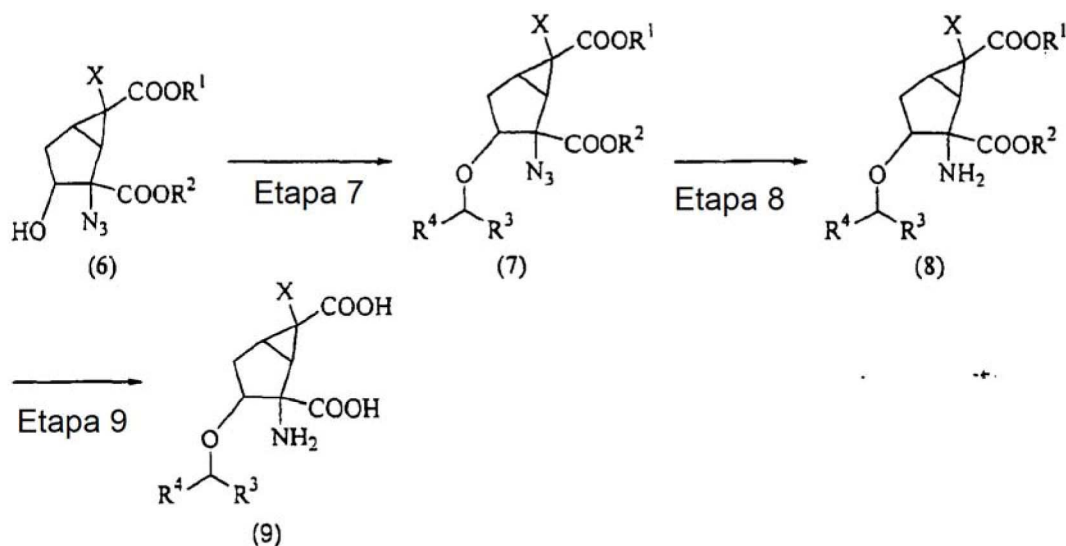
15 Etapa 3: El compuesto (4) puede prepararse, por ejemplo, oxidando el compuesto (3) por medio de una reacción de formación de diol común con tetraóxido de osmio (véase M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" o una reacción de cis-dihidroxilación asimétrica de Sharpless (Sharpless AD) con AD-mix en forma del reactivo (véase Tetrahedron Asymmetry 4, 133(1993), J. Org. Chem. 57, 2768(1992), J. Org. Chem. 61, 2582(1996)), en un disolvente inerte. Los ejemplos del disolvente inerte incluyen disolventes de tipo alcohol, tales como alcohol t-butílico; disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno y hexano; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; acetonitrilo; acetona; N,N-dimetilformamida; agua; o una mezcla de estos disolventes. Preferentemente, el compuesto (4) puede prepararse oxidando el compuesto (3) en diol con tetraóxido de osmio de 30 minutos a 3 horas a la temperatura ambiente, en una mezcla de acetonitrilo y agua.

25 Etapa 4: El compuesto (5) puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (4) con cloruro de tionilo, en un disolvente inerte, cuyos ejemplos incluyen disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno y hexano; disolventes de tipo halógeno tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; acetonitrilo; o una mezcla de estos disolventes, en presencia o ausencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina y piridina o bases orgánicas tales como carbonato potásico y hidrogenocarbonato sódico, seguido de oxidación con un agente de oxidación común tal como peróxido de hidrógeno, OXONE® o tricloruro de rutenio-metaperyodato sódico (véase M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry"), en un disolvente inerte, cuyos ejemplos incluyen disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno y hexano; disolventes de tipo halógeno tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; acetonitrilo; acetona; agua; o una mezcla de estos disolventes. Preferentemente, el compuesto (5) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (4) con cloruro de tionilo de 30 minutos a 2 horas con refrigeración con hielo, en diclorometano en presencia de trietilamina, seguido de oxidación de 30 minutos a 2 horas, de 0°C a la temperatura ambiente, en una mezcla de tetracloruro de carbono, acetonitrilo y agua.

40 Etapa 5: El compuesto (6) puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (5) con azida sódica en un disolvente inerte, cuyos ejemplos incluyen disolventes de tipo éter tal como tetrahidrofurano; cetonas tales como acetona; N,N-dimetilformamida; agua; o una mezcla de estos disolventes, seguido de hidrólisis (véase J. Am. Chem. Soc. 110, 7538(1988)). Preferentemente, el compuesto (6) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (5) con azida sódica de 1 a 20 horas a la temperatura ambiente, en una mezcla de N,N-dimetilformamida y agua, seguido de hidrólisis con ácido sulfúrico al 20% de 1 a 2 días a la temperatura ambiente, en una mezcla de éter dietílico y agua.

45 El compuesto (9), que es un intermedio sintético del compuesto de la presente invención, puede prepararse a partir del compuesto obtenido (6) de acuerdo con las Etapas 7, 8 y 9 que se muestran a continuación en el caso en el que en la fórmula [III] Y representa la fórmula $OCHR^3R^4$.





Etapa 7: El compuesto (7) puede prepararse a partir del compuesto (6) en el que R^1 y R^2 representan algún átomo distinto de hidrógeno, por ejemplo, haciendo reaccionar el grupo hidroxilo del compuesto (6) con un compuesto de fórmula $R^3R^4CHL^1$ en la que L^1 representa un grupo 2,2,2-tricloroacetimidooxi, en un disolvente inerte, cuyos ejemplos incluyen disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno, hexano y ciclohexano; disolventes de tipo halógeno tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; o una mezcla estos disolventes, en presencia de un catalizador de ácido de Bronsted tal como ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, o un catalizador de ácido de Lewis tal como complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, cloruro de cinc, cloruro de estaño o trifluorometansulfonato de trimetilsililo (véase J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2247 (1985), Synthesis, 568 (1987)). En este caso, L^1 representa un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo etoxicarbonilo o un grupo fenoxicarbonilo.

También es posible preparar el compuesto (7) a partir del compuesto (6) en el que R^1 y R^2 representan algún átomo distinto de hidrógeno, por ejemplo, haciendo reaccionar el grupo hidroxilo del compuesto (6) con un compuesto de fórmula $R^3R^4CHL^2$ en la que L^2 representa algún grupo distinto de 2,2,2-tricloroacetimidooxi, en un disolvente inerte, cuyos ejemplos incluyen disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno y hexano; disolventes de tipo halógeno tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidinona; dimetilsulfóxido; o una mezcla de estos disolventes, en presencia de bases inorgánicas tales como hidruro sódico, hidruro potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico; amidas metálicas tales como bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio y amida sódica; bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina y 2,6-di-t-butilpiridina; o bases tales como t-butoxido potásico. En este caso, L^2 representa un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de halógeno, un tosilsulfonato, un trifluorometansulfonato o un toilsulfonato. Preferentemente, el compuesto (7) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (6) con el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula $R^3R^4CHL^1$ de 1 a 3 horas a la temperatura ambiente, en una mezcla de cloroformo y ciclohexano, en presencia de ácido trifluorometanosulfónico.

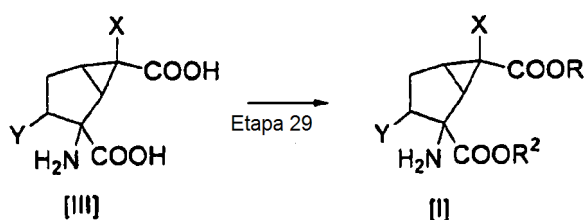
Etapa 8: El compuesto (8) puede prepararse a partir del compuesto (7), por ejemplo, por medio de una reacción de reducción habitual de un grupo azida, cuyos ejemplos típicos incluyen: (a) reacción de Staudinger con fosfito de trietilo, trimetilfosfina, tributilfosfina, trifenilfosfina o similares (véase Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)), en un disolvente inerte, cuyos ejemplos incluyen disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno y hexano; disolventes de tipo halógeno tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; acetonitrilo; acetona; agua; o una mezcla de estos disolventes; (b) hidrogenación en un disolvente inerte, cuyos ejemplos incluyen alcoholes tales como etanol y metanol, ésteres tales como acetato de etilo; N,N-dimetilformamida; agua; o una mezcla de estos disolventes, en presencia de un catalizador metálico tal como paladio/carbón o negro de paladio; y (c) reducción de hidruro con aminoborohidruro de litio o similares (véase A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis"). Preferentemente, el compuesto (8) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (7) por medio de una reacción de Staudinger

con trimetilfosfina de 2 a 12 horas a la temperatura ambiente, en una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

5 Etapa 9: El compuesto (9), que es un intermedio sintético del compuesto de la presente invención, puede prepararse a partir del compuesto (8) en el que R¹ y R² representan algún átomo distinto de hidrógeno, convirtiendo los restos representados por la fórmula COOR¹ y la fórmula COOR² del compuesto (8) en ácido carboxílico por medio de una reacción de hidrólisis habitual (véase T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"). Preferentemente, el compuesto (9), que es un intermedio sintético del compuesto de la presente invención, puede prepararse hidrolizando el compuesto (8) con hidróxido de litio de 1 a 7 días, de la temperatura ambiente a 50°C, en una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

10 El compuesto [I] de la presente invención puede prepararse por medio de monoesterificación del grupo de ácido carboxílico en la posición 6 del intermedio sintético obtenido [III].

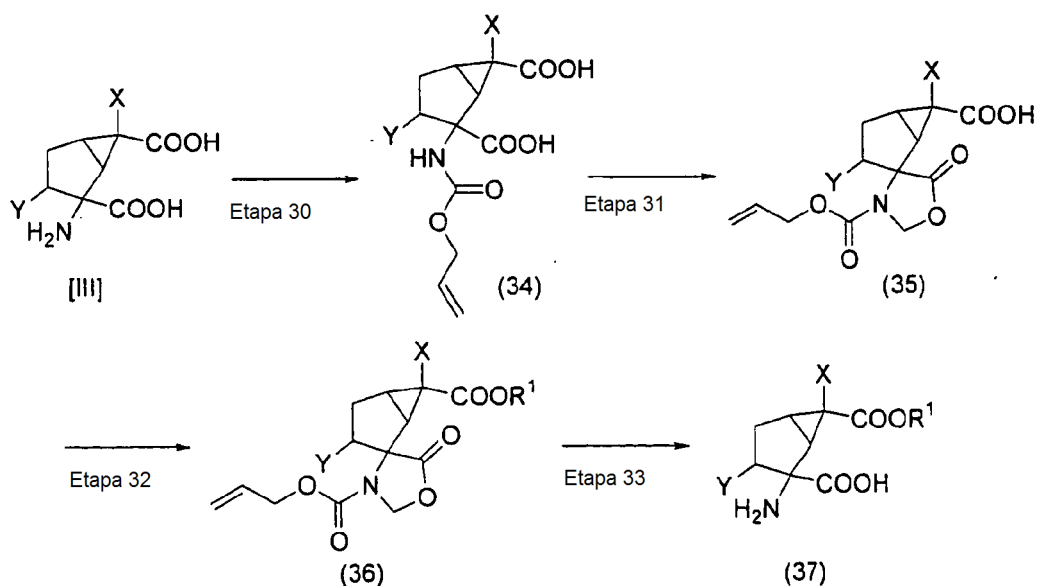
El compuesto [I], que es el compuesto de la presente invención, puede prepararse por medio de monoesterificación del grupo ácido carboxílico en la posición 6 del compuesto [III] de acuerdo con la siguiente Etapa 29.



15 Etapa 29: El compuesto [I], que es el compuesto de la presente invención, puede prepararse por medio de una reacción de esterificación habitual del resto de ácido carboxílico del compuesto [III] (véase T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"). Es posible preparar selectivamente el compuesto [I], que es el compuesto de la presente invención y en el que R² representa un átomo de hidrógeno, haciendo reaccionar el resto de ácido carboxílico en el carbono de la posición 6 del compuesto [III] con un alcohol representado por la fórmula R¹OH, durante un breve periodo de tiempo o controlando la temperatura de reacción, en un disolvente inerte, cuyos ejemplos incluyen disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno y hexano; disolventes de tipo halógeno tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; dimetilsulfóxido; N,N-dimetilformamida; o una mezcla de estos disolventes como sin ningún disolvente, en presencia o ausencia de ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido clorhídrico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico y ácido metanosulfónico; o cloruros de ácidos tales como cloruro de tionilo y cloruro de fosforilo. Preferentemente, el compuesto [I] de la
20
25 presente invención, en el que R² representa un átomo de hidrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar el resto de ácido carboxílico del carbono de la posición 6 del compuesto [III] de 1 hora a 3 días con refrigeración con hielo a 80°C, en presencia de un alcohol representado por la fórmula R¹OH y de cloruro de tionilo.

30 También es posible preparar selectivamente el compuesto [I] en el que R² representa un átomo de hidrógeno, protegiendo el resto aminoácido en el carbono de la posición 2 por medio de un procedimiento de protección de α-aminoácido usando trietilborano, complejo de cobre (II) o similares (véase International Journal of Peptide & Protein Research, 37, 210 (1991); Synthesis, 119 (1990); Helv. Chem. Acta, 44, 159 (1961)), y después esterificando el resto de ácido carboxílico en el carbono de la posición 6 por medio de una reacción de esterificación habitual (véase T.W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"), seguido una reacción de desprotección del resto
35 α-aminoácido (véase International Journal of Peptide & Protein Research, 37, 210 (1991); Synthesis, 119 (1990); Helv. Chem. Acta, 44, 159 (1961)).

Además, también es posible preparar el compuesto [I] de la presente invención en el que R² representa un átomo de hidrógeno a partir del compuesto [III] obtenido de acuerdo con las siguientes Etapas 30, 31, 32 y 33.



Etapa 30: El compuesto (34) puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el grupo amino del compuesto [III] con cloroformiato de alilo en un disolvente inerte, cuyos ejemplos incluyen disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno y hexano; disolventes de tipo halógeno tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidinona; dimetilsulfóxido; agua; o una mezcla de estos disolventes, en presencia o ausencia de bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, morfolina, diisopropiletilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina y 2,6-di-t-butilpiridina o bases inorgánicas tales como carbonato potásico, carbonato sódico y hidrogenocarbonato sódico. Preferentemente, el compuesto (34) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto [III] con cloroformiato de alilo de 6 a 18 horas a la temperatura ambiente, en 1,4-dioxano, en presencia de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico.

Etapa 31: El compuesto (35) puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (34) con un catalizador apropiado tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido oxálico, y usando o sin usar un aparato de deshidratación tal como una trampa de destilación Dean-Stark, en un disolvente inerte, cuyos ejemplos incluyen disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno y hexano; disolventes de tipo halógeno tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; o una mezcla de estos disolventes, en presencia de un aldehído tal como paraformaldehído. Preferentemente, el compuesto (35) puede prepararse calentando a reflujo el compuesto (34) con paraformaldehído usando un purgador de destilación Dean-Stark de 1 a 5 horas, en benceno, en presencia de ácido paratoluenosulfónico.

Etapa 32: El compuesto (36) puede prepararse a partir del compuesto (35) por medio de una reacción de esterificación habitual (véase T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"). También es posible preparar el compuesto (36) haciendo reaccionar los restos de éster de un compuesto de fórmula $L^2CHR^cOC(O)ZR^d$ (en la que L^2 representa un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de halógeno, un tosil sulfonato, un trifluorometansulfonato o un toilsulfonato) y del compuesto (35), en un disolvente inerte, cuyos ejemplos incluyen disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno, hexano y ciclohexano; disolventes de tipo halógeno tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico y 1,2-dimetoxietano; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidinona; dimetilsulfóxido; o una mezcla de estos disolventes, en presencia de bases inorgánicas tales como hidruro sódico, hidruro potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico; amidas metálicas tales como bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio y amida sódica; bases orgánicas tales como trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina y 2,6-di-t-butilpiridina; o bases tales como t-butóxido potásico, en presencia o ausencia de un agente de activación apropiado tal como yoduro sódico. Preferentemente, el compuesto (36) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (35) con R^1Cl de 2 a 24 horas, de la temperatura ambiente a $75^\circ C$, en N,N-dimetilformamida, en presencia de yoduro sódico.

Etapa 33: El compuesto (37), que es el compuesto de la presente invención, puede prepararse a partir del compuesto (36) desprotegiendo el resto de α -aminoácido, en un disolvente inerte, cuyos ejemplos incluyen disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno y hexano; disolventes de tipo halógeno tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de tipo éter tales como, éter dietílico y 1,2-

5 dimetoxietano; o una mezcla de estos disolventes, en presencia de un catalizador de paladio cero-valente tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y un reactivo de regeneración de un catalizador metálico tal como ácido 1,3-dimetilbarbitúrico. Preferentemente, el compuesto (37) de la presente invención puede prepararse desprotegiendo el compuesto (36) de 30 minutos a 3 horas, de la temperatura ambiente a 50°C, en cloroformo, en presencia de

10 Los compuestos de la presente invención pueden fabricarse en formulaciones farmacéuticas o composiciones farmacéuticas combinándolas con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de los vehículos, excipientes y diluyentes incluyen agua, lactosa, dextrosa, fructosa, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicol, propilenglicol, almidón, goma, gelatina, arginato, silicato cálcico, fosfato cálcico, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, parahidroxibenzoato de alquilo, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, glicerol y aceites tales como aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de soja.

15 Los compuestos de la presente invención pueden formularse por medio de procedimientos de formulación comunes en fármacos para administración oral o parenteral, en particular como antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico del grupo II, en forma de comprimidos, píldoras, capsulas, gránulos, polvos, líquidos, emulsiones, suspensiones, pomadas, inyecciones y parches cutáneos, después de mezclarse con los vehículos, excipientes o diluyentes que se han mencionado y, si fuera necesario, con aditivos tales como cargas, aglutinantes, disgregantes, reguladores del pH y solubilizantes de uso habitual.

20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral o vía parenteral a un paciente adulto en una cantidad de 0,01 a 500 mg por día en una sola dosis o en varias dosis. Se prefiere la administración oral desde el punto de vista de su funcionalidad y los beneficios médicos. La dosis puede aumentarse o disminuirse según sea apropiado de acuerdo con el tipo de enfermedad a la que se dirige el tratamiento y la edad, peso y síntomas del paciente.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplo de Ensayo ilustran en detalle la presente invención.

25 Ejemplo de referencia 1

Síntesis de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

30 (1) Se añadieron gota a gota 245 ml de una solución de n-butil litio en hexano 2,66 M a 700 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 137 ml de hexametildisilazano y la mezcla se agitó durante 1 hora mientras se mantenía de -63°C a -54°C. Se le añadieron gota a gota 340 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 101 g de éster etílico de (1R,5R,6R)-6-fluoro-2-oxo-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato mientras se mantenía de -63°C a -52°C. Una hora más tarde, se añadieron 700 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía 213 g de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) de -63°C a -45°C. La solución de reacción se calentó de manera natural a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2,5 horas. La solución de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200 (fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.), eluyente: hexano-acetato de etilo = 30:1 a 20:1 a 5:1). Los 175 g de (1R,5R,6R)-6-fluoro-2-trifluorometanosulfonilo-biciclo[3.1.0]hex-2-en-6-carboxilato de etilo se disolvieron en 875 ml de N,N-dimetilformamida y 875 ml de etanol, después se añadieron 95,1 ml de diisopropiletilamina, 8,65 g de trifenilfosfina y 3,70 g de acetato de paladio y la mezcla se agitó durante 5,5 horas a la temperatura ambiente en una atmósfera de monóxido de carbono. Se le añadió ácido clorhídrico 1 N y la solución de reacción se extrajo seis veces con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron cuatro veces con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200 (fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.), eluyente: hexano-acetato de etilo = 30:1 a 20:1 a 10:1), proporcionando de esta manera 92,6 g de éster dietílico del ácido (1R,5R,6R)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hex-2-en-2,6-dicarboxílico.

50 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,31 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 2,37-2,51 (m, 1H), 2,65-2,81 (m, 1H), 2,88-3,04 (m, 1H), 3,10 (dd, J = 7,47, 2,64 Hz, 1H), 4,12-4,40 (m, 4H), 6,77-6,79 (m, 1H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 265 (M + Na)⁺

[α]_D²¹ = +158,0° (CHCl₃, c = 1,5)

(2) Se añadieron 160 ml de una solución de N-óxido de N-metilmorfolina al 50% y 121 ml de una solución al 5% de óxido de osmio (VIII) a 92,4 g de éster dietílico del ácido (1R,5R,6R)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexa-2-en-2,6-dicarboxílico disueltos en 1,76 l de acetonitrilo y 680 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le añadió sulfito sódico con refrigeración con hielo, la solución de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se filtró a través de celite. Se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico y el filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1 a 1:1), proporcionando de esta manera 95,6 g de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-6-fluoro-2,3-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1,31 (t, J = 7,25 Hz, 6H), 2,03-2,34 (m, 3H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,70 (d, J = 9,23 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,18-4,47 (m, 5H).

EM (IEN) (Neg) m/z; 275 (M-H) $^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -69,1^\circ$ (CHCl_3 , c = 1,4)

(3) Se añadieron 106 ml de trietilamina a 1,24 l de una solución de diclorometano que contenía 95,4 g de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-6-fluoro-2,3-dihidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico con refrigeración con hielo, se le añadieron gota a gota 37,6 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se lavó dos veces con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 640 ml de tetracloruro de carbono, 640 ml de acetonitrilo y 760 ml de agua. Se le añadieron 96,0 g de metaperyodato sódico y 655 mg de cloruro de rutenio (III) hidrato y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de filtrar la mezcla a través de celite, el filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1), proporcionando de esta manera 109 g de éster dietílico del ácido (1R,1aR,1bS,4aR,5aR)-1-fluoro-3,3-dioxotetrahidro-2,4-dioxa-3 λ^6 -tiaciclopropa[a]pentalen-1,1b-dicarboxílico.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1,33 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 2,52-2,94 (m, 4H), 4,23-4,47 (m, 4H), 5,40-5,53 (m, 1H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 361 (M + Na) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +18,3^\circ$ (CHCl_3 , c = 1,0)

(4) Se añadieron 37,7 g de azida sódica a 109 g de éster dietílico del ácido (1R,1aR,1bS,4aR,5aR)-1-fluoro-3,3-dioxotetrahidro-2,4-dioxa-3 λ^6 -tiaciclopropa[a]pentalen-1,1b-dicarboxílico disuelto en 1,10 l de N,N-dimetilformamida y 110 ml de agua y la mezcla se agitó durante 14 horas a 50°C. El disolvente se destiló a presión reducida, después el residuo se disolvió en 6,48 l de éter dietílico y 177 ml de agua, se le añadieron 516 ml ácido sulfúrico al 20% (V/V) y la mezcla se agitó durante 34 horas a la temperatura ambiente. Después de separar la solución de reacción, las fases orgánicas se lavaron dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1), proporcionando de esta manera 88,5 g de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-azida-6-fluoro-3-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1,33 (t, J = 7,03 Hz, 3 Hz), 1,38 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 2,18-2,61 (m, 5H), 4,21-4,48 (m, 5H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 324 (M+Na) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -48,7^\circ$ (CHCl_3 , c = 1,0)

(5) Se lavaron dos veces 1,36 g de hidruro sódico al 60% (oleoso) con hexano, se suspendieron en 46 ml de tetrahidrofurano y después se le añadieron gota a gota 60,1 g de alcohol 3,4-diclorobencílico disueltos en 68 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se le añadieron gota a gota 34 ml de tricloroacetato de etilo mientras se enfriaba con sal-hielo. La solución se agitó durante 30 minutos a esta temperatura, 30 minutos con refrigeración con hielo, 30 minutos en un baño de agua y 2 horas más a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, después se le añadieron 45 ml de pentano y 1,1 ml de metanol

y el residuo se agitó vigorosamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de retirar por filtración la sal inorgánica, el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando de esta manera 106,8 g de 2,2,2-tricloroacetimidato de 3,4-diclorobencilo en bruto.

5 Se disolvieron 2,03 g del 2,2,2-tricloro-acetimidato de 3,4-diclorobencilo en bruto y 1,27 g de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-azida-3-hidroxi-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico en 5,4 ml de cloroformo y 10,8 ml de ciclohexano. Después de que se enfriara en un baño de hielo, se le añadieron 187 µl de ácido trifluorometanosulfónico. Después de agitar la mezcla durante 1,5 horas a 30°C, se le añadieron 93 µl más de ácido trifluorometanosulfónico y la mezcla se agitó durante 1 hora. La sal inorgánica se retiró por filtración y se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico con refrigeración con hielo. Después de extraer la solución dos veces con cloroformo, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 15:1), proporcionando de esta manera 771 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

15 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,26-1,39 (m, 6H), 2,24-2,51 (m, 4H), 3,91-4,05 (m, 1H), 4,18-4,35 (m, 4H), 4,42 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 11,9 Hz, 4H), 7,05-7,14 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 482 (M+Na)⁺

[α]_D²⁴ = -14,5° (CHCl₃, c = 0,94)

20 (6) Se añadieron 65,7 ml de una solución 1 M de trimetilfosfina/tetrahidrofurano a 27,5 g de diéster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 825 ml de tetrahidrofurano y 82,5 ml de agua y la mezcla se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 825 ml de éter dietílico, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1 a 3:2), proporcionando de esta manera 23,1 g de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

25 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,24-1,40 (6H, m), 2,02-2,28 (2H, m), 2,51-2,80 (2H, m), 3,98-4,08 (1H, m), 4,18-4,34 (4H, m), 4,43 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,53 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,10-7,19 (1H, m), 7,36-7,45 (2H, m).

30 EM (IEN) (Pos) m/z; 456 (M+Na)⁺

[α]_D²² = +11,6° (CHCl₃, c = 0,50%)

35 (7) Se añadieron 5,53 g de hidróxido de litio hidrato a 22,9 g de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 480 ml de tetrahidrofurano y 240 ml de agua y la mezcla se agitó durante tres días a la temperatura ambiente. Se le añadieron 443 mg más de hidróxido de litio hidrato y la mezcla se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. Se le añadieron gota a gota 169 ml de ácido clorhídrico 1 N con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 14 horas a la temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se filtraron y después se lavaron con 200 ml de tetrahidrofurano y 100 ml de agua, proporcionando de esta manera 12,3 g de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

40 RMN ¹H (300 MHz, D₂O, TMSP); 2,28-2,45 (3H, m), 2,50 (1H, dd, J = 7,6, 13,4 Hz), 4,05-4,11 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,60 (1H, d, J = 12,1 Hz), 7,26-7,58 (3H, m).

EM (IEN) (Neg) m/z; 376 (M-H)⁻

[α]_D²⁷ = -10,0° (NaOH 1 N, c = 1,02)

Ejemplo de referencia 2

45 **Síntesis de ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencil sulfanil)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico**

(1) Se añadieron gota a gota 48 µl de piridina y 78 µl de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico disueltos en 0,4 ml de diclorometano a 120 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-azida-6-fluoro-3-hidroxibencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 20 ml de diclorometano a -75°C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1,5 horas con refrigeración con hielo. Se le añadieron gota a gota 39 µl de

- ácido trifluorometanosulfónico anhídrido disueltos en 24 μ l de piridina y 0,2 ml de diclorometano a -75°C y la mezcla se agitó durante 25 minutos con refrigeración con hielo. Se le añadieron 10 ml de éter y, después de que los sólidos se retiraran por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 5:1), proporcionando de esta manera 166 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-azida-6-fluoro-3-trifluorometanosulfonilo-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.
- 5 RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,35-2,50 (m, 2H), 2,62-2,86 (m, 2H), 4,31 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,27-4,55 (m, 2H), 4,94-5,10 (m, 1H).
- EM (BAR)(Pos) m/z; 434 (M+H) $^+$
- 10 $[\alpha]_D^{26} = -31,2^{\circ}$ (CHCl_3 , c = 0,4)
- (2) Se añadieron 688 mg de nitrito potásico y 428 mg de éter 18-corona-6 a 701 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-azida-6-fluoro-3-trifluorometanosulfonilo-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 6,9 ml de N,N-dimetilformamida, la mezcla se agitó durante 1,5 días a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y se agitó adicionalmente durante 3,5 días a 45°C . Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 5:1), proporcionando de esta manera 388 mg de 2,6-dietil éster del ácido (1R,2R,3S,5R,6R)-2-azida-6-fluoro-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.
- 15 RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,16 (dd, J = 2,9 Hz, 14,9 Hz, 1 H), 2,17-2,30 (m, 1H), 2,44 (dd, J = 3,1 Hz, 8,1 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 12,3 Hz, 16,0 Hz, 1H), 2,80-2,99 (m, 1H), 4,29 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,34 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,48-4,64 (m, 1H).
- 20 EM (IEN) (Pos) m/z; 324 (M+Na) $^+$
- $[\alpha]_D^{25} = +6,4^{\circ}$ (CHCl_3 , c = 1,0)
- 25 (3) En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota 0,36 ml de ácido trifluorometanosulfónico anhídrido disueltos en 1,2 ml de diclorometano a 364 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3S,5R,6R)-2-azida-6-fluoro-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 6,1 ml de diclorometano y 0,21 ml de piridina de -77°C a -69°C . La solución se agitó durante 30 minutos a -77°C y se agitó adicionalmente durante 30 minutos con refrigeración con hielo. Se le añadieron 30 ml de éter dietílico y, después de retirar los sólidos por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 5:1), proporcionando de esta manera 487 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3S,5R,6R)-2-azida-6-fluoro-3-trifluorometanosulfonilo-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.
- 30 RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1,36 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,47 Hz, 3H), 2,26-2,63 (m, 3H), 2,91-3,10 (m, 1H), 4,25-4,45 (m, 4H), 5,57 (dd, J = 9,01, 2,86 Hz, 1H).
- 35 EM (IEN) (Pos) m/z; 456 (M+Na) $^+$
- $[\alpha]_D^{26} = -41,4^{\circ}$ (CHCl_3 , c = 1,1)
- (4) Se añadieron 2,59 g de 3,4-diclorobencilmercaptano a 308 mg de sodio disuelto en 18 ml de etanol a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó durante 5 minutos y después se concentró a presión reducida. Al filtrado se le añadieron 64 ml de dimetilsulfóxido y después se le añadieron 3,23 g de éster dietílico del ácido (1R,2R,3S,5R,6R)-2-azida-6-fluoro-3-trifluorometanosulfonilo-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disuelto en 6,4 ml de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante diez minutos. Se le añadieron 250 ml de éter dietílico y después se separaron las fases superior e inferior. La fase inferior se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 1 N enfriado y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 10:1 a 5:1), proporcionando de esta manera 3,35 g de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobencilsulfanil)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.
- 40 RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1,34 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 2,20-2,49 (m, 4H) 2,99-3,13 (m, 1H), 3,68 (d, J = 13,62 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 13,62 Hz, 1H), 4,22-4,51 (m, 4H), 7,16 (dd, J = 8,13, 1,98 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 2H).
- 50

EM (IEN) (Pos) m/z; 498 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{24} = +129,9^\circ$ (CHCl₃, c = 0,5)

5 (5) Se añadieron 7,7 ml de una solución 1 M de trimetilfosfina/tetrahidrofurano a 3,35 g de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobencilsulfanil)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de diluir la solución con 200 ml de éter dietílico, se le añadieron 50 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a la temperatura ambiente. Después de la separación, las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con cloroformo y se le añadió gel de sílice [gel Wako C200]. Después de que se concentrara presión reducida y de dejarlo en reposo durante 18 horas a la temperatura ambiente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1), proporcionando de esta manera 2,78 g de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilsulfanil)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS); 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,08-2,15 (m, 1H), 2,24-2,40 (m, 3H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,73 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,21-4,37 (m, 4H), 7,15 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 472 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{26} = +94,4^\circ$ (CHCl₃, c = 0,25)

20 (6) Se añadieron 12 mg de hidróxido de litio hidrato a 41 mg de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilsulfanil)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 0,8 ml de tetrahidrofurano y 0,4 ml de agua y la mezcla se agitó durante 5,5 días a la temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH = 3 con ácido clorhídrico 1 N en un baño de hielo. Se le añadieron 30 ml de agua, después la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se purificó mediante una resina de intercambio iónico (Resina AG 50W-X8 (forma H), eluyente: agua, una solución acuosa al 40% de tetrahidrofurano y una solución acuosa al 10% de piridina), los sólidos obtenidos se lavaron adicionalmente con tetrahidrofurano, proporcionando de esta manera 26 mg de ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilsulfanil)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

25 RMN ¹H (300 MHz, D₂O, TMS); 2,17-2,48 (m, 4H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,80 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H).

30 EM (IEN) (Neg) m/z; 392 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{30} = +47,5^\circ$ (NaOH 1 N, c = 0,41)

Ejemplo de referencia 3

Síntesis de ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilsulfanil)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

35 (1) Se añadieron 32 mg de ácido 3-cloroperbenzoico a 73 mg de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobencilsulfanil)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 1,46 ml de diclorometano en un baño de hielo seco-acetona y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se agitó adicionalmente durante 3,5 horas en un baño de hielo y después durante 11 horas a la temperatura ambiente. Después de que se añadieran 15 mg más de ácido 3-cloroperbenzoico en un baño de hielo seco-acetona, la mezcla se agitó durante 1 hora y se agitó adicionalmente durante 4 horas en un baño de hielo. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1 a 2:1), proporcionando de esta manera 63 mg de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobencilsulfanil)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico y 12 mg éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobencilsulfonil)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

Éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobencilsulfanil)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico:

50 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,36 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 2,33 (dd, J = 14,06, 8,35 Hz, 1H), 2,43-2,61 (m, 2H), 2,80-2,97 (m, 1H), 3,11-3,24 (m, 1H), 3,79 (d, J = 13,19 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 13,19 Hz, 1H), 4,25-4,43 (m, 4H), 7,17 (dd, J = 8,35, 2,20 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 514 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{28} = +36,0^\circ$ (CHCl₃, c = 0,5)

Éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico:

5 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,36 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 2,33-2,58 (m, 3H), 2,86-3,05 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 11,21, 8,13 Hz, 1H), 4,24-4,46 (m, 6H), 7,28 (dd, J = 8,35, 2,20 Hz, 1H), 7,44-7,56 (m, 2H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 530 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{29} = +7,9^\circ$ (CHCl₃, c = 0,7)

10 (2) Por medio del mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2(5), se produjeron 41 mg de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico a partir de 61,1 mg de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

15 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,30-2,43 (m, 3H), 2,78-3,12 (m, 2H), 3,80 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,19-4,36 (m, 5H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 488 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{29} = +59,1^\circ$ (CHCl₃, c = 0,32)

20 (3) Por medio del mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2(6), se produjeron 17 mg de ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico a partir de 38 mg de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O, TMSP); 2,16-2,29 (m, 2H), 2,44-2,49 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 4,05 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

EM (IEN) (Neg) m/z; 408 (M-H)⁻

25 $[\alpha]_D^{25} = +79,7^\circ$ (NaOH 1 N, c = 0,30)

Ejemplo de referencia 4

Síntesis de ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

30 (1) Por medio del mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2(5), se produjeron 169 mg de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico a partir de 190 mg de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

35 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,28-2,42 (m, 3H), 2,83-3,01 (m, 1H), 3,41-3,53 (m, 1H), 4,23-4,37 (m, 6H), 7,28 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 482 (M+H)⁺

$[\alpha]_D^{29} = +24,0^\circ$ (CHCl₃, c = 0,86)

40 (2) Se agitaron 108 mg de éster dietílico del ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico en 1,08 ml de ácido sulfúrico al 60% (% P/V) durante 3 días a 130°C. La solución de reacción se enfrió con hielo y se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico 5 N. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se purificó por resina de intercambio iónico (Resina AG 50W-X8 (forma H), eluyente: agua, una solución acuosa al 30% de tetrahidrofurano y una solución acuosa al 10% de piridina), proporcionando de esta manera 76 mg de ácido (1R,2S,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilsulfonyl)-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

45 RMN ¹H (300 MHz, D₂O, TMSP); 2,33-2,45 (m, 3H), 2,82-2,94 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 10,1, 9,48 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H).

EM (IEN) (Neg) m/z; 424 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{28} = -5,1^\circ$ (NaOH 1 N, c = 0,72)

Ejemplo de referencia 5

5 Síntesis de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilamino)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

(1) Se añadieron 0,89 ml de una solución 1 M de trimetilfosfina/tetrahidrofurano a 245 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3S,5R,6R)-2-azida-6-fluoro-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 7,0 ml de tetrahidrofurano y 0,7 ml de agua y la mezcla se agitó durante 12 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 14 ml de éter dietílico y, después de que se le añadiera una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la separación, la fase acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: cloroformo-etanol = 50:1), proporcionando de esta manera 163 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3S,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,32 (t, J = 7,25 Hz, 6H), 2,07-2,23 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 8,13, 3,30 Hz, 1H), 2,71-2,91 (m, 1H), 4,10-4,41 (m, 5H). EM (IEN) (Pos) m/z; 276 (M+H)⁺

$[\alpha]_D^{25} = +2,8^\circ$ (CHCl₃, c = 1,5)

(2) Se añadieron 0,8 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y 152 mg de bicarbonato de di-t-butilo a 160 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3S,5R,6R)-2-amino-6-fluoro-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 0,8 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 2:1), proporcionando de esta manera 214 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3S,5R,6R)-2-t-butoxicarbonilamino-6-fluoro-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,29 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,20-2,48 (m, 3H), 2,77-2,98 (m, 2H), 4,07-4,48 (m, 4H), 5,57 (s, 1H).

30 EM (IEN) (Pos) m/z; 398 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{22} = -14,0^\circ$ (CHCl₃, c = 0,9)

(3) Por medio del mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2(1), se produjeron 1,65 g de éster dietílico del ácido (1R,2R,3S,5R,6R)-2-t-butoxicarbonilamino-6-fluoro-3-trifluorometanosulfonilo-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico a partir de 1,47 g de éster dietílico del ácido (1R,2R,3 S,5R,6R)-2-t-butoxicarbonilamino-6-fluoro-3-hidroxiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

35 RMN¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,25-1,41 (m, 6H), 1,44 (s, 9H) 2,13-2,26 (m, 1H), 2,40-2,57 (m, 2H), 2,97-3,20 (m, 1H), 4,14-4,47 (m, 4H), 5,32 (s, 1H), 5,99 (d, J = 8,35 Hz, 1H).

EM (IEN) (Neg) m/z; 506 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{28} = +79,8^\circ$ (CHCl₃, c = 0,5)

(4) Se añadieron 313 mg de azida sódica a 1,63 g de éster dietílico del ácido (1R,2R,3S,5R,6R)-2-t-butoxicarbonilamino-6-fluoro-3-trifluorometanosulfonilo-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 16,3 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después durante 20 horas a 35°C. Se le añadieron adicionalmente 104 mg de azida sódica y la mezcla se agitó durante 18 horas a 35°C. Después de que se diluyera con 50 ml de éter dietílico, la mezcla se lavó dos veces con agua y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 5:1), proporcionando de esta manera 775 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-3-azida-2-t-butoxicarbonilamino-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

50 RMN¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,29 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,21-2,56 (m, 3H),

2,92 (dd, J = 7,69, 2,42 Hz, 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 4,17-4,41 (m, 4H), 5,01 (s, 1H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 423 (M+Na)

$[\alpha]_D^{26} = +0,79^\circ$ (CHCl₃, c = 1,4)

- 5 (5) Por medio del mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 5(1), se produjeron 553 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-3-amino-2-t-butoxicarbonilamino-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico a partir de 725 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-3-azido-2-t-butoxicarbonilamino-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,30 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,06-2,27 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 1H), 3,28-3,47 (m, 1H), 4,17-4,41 (m, 4H), 5,05 (s, 1H).

- 10 EM (IEN) (Pos) m/z; 397 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{27} = -14,2^\circ$ (CHCl₃, c = 1,4)

- 15 (6) Se añadieron 42 µl de piridina y 123 mg de 3,4-diclorobencilbromuro a 175 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-3-amino-2-t-butoxicarbonilamino-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 0,88 ml de cloroformo con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 3 días a la temperatura ambiente. Se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo cinco veces cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: cloroformo-etanol = 100:1 a 50:1, seguido de hexano-acetato de etilo = 5:1), proporcionando de esta manera 98 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-(3,4-diclorobencilamino)-6-fluorobiciclo [3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

20 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,23-1,34 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 2,03-2,26 (m, 2H), 2,43 (dd, J = 12,97, 7,25 Hz, 1H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,02-3,15(m, 1H), 3,71 (d, J = 13,19 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 13,19 Hz, 1H), 4,12-4,39 (m, 4H), 4,82 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 8,13, 1,98 Hz, 1H), 7,33-7,45 (m, 2H).

EM (IEN) (Neg) m/z; 531 (M-H)⁻

- 25 $[\alpha]_D^{27} = -15,1^\circ$ (CHCl₃, c = 0,5)

- 30 (7) Se añadieron 2,8 ml de una solución 4 N de cloruro ácido/acetato de etilo a 28 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-t-butoxi-carbonilamino-3-(3,4-diclorobencilamino)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico y la mezcla se agitó durante 6 horas con refrigeración con hielo y se agitó adicionalmente durante 18 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió con hielo y después se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de separación. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando de esta manera 21 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilamino)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

- 35 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 2,03-2,28 (m, 3H), 2,35-2,51 (m, 1H), 2,94-3,08 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 4,16-4,40 (m, 4H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,3 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H).

EM (IEN) (Pos) m/z, 433 (M+H)⁺

$[\alpha]_D^{24} = -8,4^\circ$ (CHCl₃, c = 0,56)

- 40 (8) Por medio del mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2(6), se produjeron 17 mg de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilamino)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico a partir de 28 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobencilamino)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O, TMS); 2,31-2,77 (m, 4H), 3,59-3,74 (m, 1H), 4,06 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,15 (m, J = 13,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,77 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H).

- 45 EM (IEN) (Neg) 375 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{27} = -14,6^\circ$ (NaOH 1 N, c = 0,29)

Ejemplo de referencia 6**Síntesis de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[N,N-(3,4-diclorobencil)metilamino]-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico**

5 (1) Se añadieron 71 mg de carbonato potásico y 64 µl de yoduro de metilo a 136 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-(3,4-diclorobencilamino)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 1,36 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó durante 3 días a la temperatura ambiente. Se le añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200 (fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.), eluyente: hexano-acetato de etilo = 5:1), proporcionando de esta manera 126 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-[N,N-(3,4-diclorobencil)metilamino]-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

10 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,28 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 2,16-2,58 (m, 3H), 2,80-3,07 (m, 2H), 3,29 (d, J = 13,62 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 13,62 Hz, 1H), 4,05-4,43 (m, 4H), 4,86 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,35, 1,76 Hz, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 547 (M+H)⁺

[α]_D²⁵ = -51,9° (CHCl₃, c = 0,5)

20 (2) Por medio del mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 5(7), se produjeron 96 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[N,N-(3,4-diclorobencil)metilamino]-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico a partir del 124 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-[N,N-(3,4-diclorobencil)metilamino]-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS); 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,03-2,21 (m, 1H), 2,23-2,60 (m, 3H), 2,68-2,84 (m, 1H), 3,22 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,18-4,32 (m, 4H), 7,07 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 447 (M+H)⁺

[α]_D²³ = -24,9° (CHCl₃, c = 0,84)

30 (3) Por medio del mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2(6), se produjeron 62 mg de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[N,N-(3,4-diclorobencil)metilamino]-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico a partir de 94 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-[(3,4-diclorobencil)metilamino]-6-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O, TMSP); 2,31-2,41 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,73-2,82 (m, 2H), 3,72-3,82 (m, 1H), 4,01 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,61-7,69 (m, 2H).

EM (IEN) (Neg) m/z; 389 (M-H)⁻

35 [α]_D²⁴ = -35,2° (NaOH 1 N, c = 0,51)

Ejemplo de referencia 7**Síntesis de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenzoilamino)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico**

40 (1) Se añadieron 7,3 µl de piridina y 14 mg de cloruro de 3,4-diclorobenzoilamino a 17 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-3-amino-2-t-butoxicarbonilamino-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 0,17 ml de cloroformo y la mezcla se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. La solución se reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: cloroformo-etanol = 100:1), proporcionando de esta manera 21 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-(3,4-diclorobenzoilamino)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

45 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,19 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,25 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,21-2,64 (m, 3H), 2,82-2,91 (m, 1H), 4,07-4,37 (m, 4H), 4,58-4,75 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,39-6,50 (m, 1H), 7,46-7,57 (m, 2H), 7,80-7,85 (m, 1H).

EM (IEN) (Neg) m/z; 545 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{23} = +12,1^\circ$ (CHCl₃, c = 0,9)

5 (2) Por medio del mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 5(7), se produjeron 85 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenzoilamino)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico a partir de 107 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-(3,4-diclorobenzoilamino)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,09-2,43 (m, 3H), 2,53-2,38 (m, 1H), 4,19-4,38 (m, 4H), 4,52-4,71 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,75-7,84 (m, 1H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 469 (M+Na)⁺

10 $[\alpha]_D^{27} = +8,3^\circ$ (CHCl₃, c = 0,93)

(3) Por medio del mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2(6), se produjeron 24 g de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenzoilamino)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico a partir de 48 mg de éster dietílico del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenzoilamino)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

15 RMN ¹H (300 MHz, D₂O, TMS); 2,33-2,42 (m, 2 H), 2,57-2,67 (m, 2 H), 4,46-4,55 (m, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,87-7,90 (m, 1H).

EM (IEN) (Neg) m/z; 389 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{28} = +6,0^\circ$ (CHCl₃, c = 0,34)

Ejemplo de referencia 8

20 **Síntesis de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenzoiloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico**

(1) Se añadieron 234 mg de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo a 202 mg de 2-bencil éster del ácido 6-etil éster (1R,2R,3R,5R,6R)-2-azida-6-fluoro-3-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 3,7 ml de piridina y la mezcla se agitó durante 28 horas a la temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le añadieron 100 ml de acetato de etilo y la solución de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de sulfato de cobre y con agua, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice: gel Wako C200, eluyente: hexano-acetato de etilo = 10:1), proporcionando de esta manera 298 mg de 2-bencil éster del ácido 6-etil éster (1R,2R,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobenzoiloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

30 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃); 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,35-2,55 (m, 3H), 2,77-2,87 (m, 1H), 4,31 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 5,24-5,46 (m, 3H), 7,28-7,60 (m, 6H), 7,90-8,20 (m, 2H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 558 (M+Na)⁺

(2) Por medio del mismo procedimiento que en el Ejemplo de Referencia 2(5), se produjeron 218 mg de 2-bencil éster 6-etil éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenzoiloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico a partir de 298 mg de 2-bencil éster 6-etil éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-azida-3-(3,4-diclorobenzoiloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

40 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,25-2,80 (m, 4H), 4,28 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 5,05-5,13 (m, 1H), 5,16 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,24-7,36 (m, 5H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 2,20 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

EM (IEN) (Pos) m/z; 532 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{22} = +31,8^\circ$ (CHCl₃, c = 0,55)

(3) Se añadieron 15 mg de paladio carbón sobre al 5% a 218 mg de 2-bencil éster 6-dietil éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenzoiloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en 10 ml de etanol y la mezcla se agitó durante 50 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de retirar por filtración el paladio carbono a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida y los sólidos obtenidos se disolvieron en una mezcla de 2 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de agua. Se le añadieron 10 mg de

hidróxido de litio monohidrato con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se le añadieron 0,5 ml más de ácido clorhídrico 1 N y, después de que se diluyera a 50 ml con agua, la mezcla se purificó por resina de intercambio iónico (Resina AG 50W-X8 (forma H), eluyente: agua, una solución acuosa al 40% de tetrahidrofurano y una solución acuosa al 10% de piridina), proporcionando de esta manera 25 mg de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

RMN ¹H (300 MHz, D₂O, TMS); 2,40-2,45 (m, 2H), 2,71-2,77 (m, 2H), 5,28-5,36 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

EM (IEN) (Neg) m/z; 390 (M-H)⁻

[α]_D²⁸ = +9,2° (MeOH, c = 0,23)

10 Ejemplo 1

Síntesis de clorhidrato de 6-metil éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

Se añadieron 0,65 ml de cloruro de tionilo a 800 mg de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico suspendidos en 8 ml de metanol con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 4 horas a 50°C. La mezcla se agitó adicionalmente durante 3 horas a la temperatura ambiente y el metanol se destiló a presión reducida. Después de que se añadieran 20 ml de hexano al residuo, la mezcla se agitó durante 2 horas y después los sólidos se filtraron. Los sólidos se lavaron con éter diisopropílico y hexano, proporcionando de esta manera 820 mg de clorhidrato de 6-metil éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

20 Ejemplo de referencia 9

Síntesis de 6-pentil éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo 3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

Se añadieron 225 μl de cloruro de tionilo a 300 mg de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico suspendidos en 4 ml de pentanol con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 3 horas a 50°C. Después de permanecer en refrigeración, la solución de reacción se concentró a aproximadamente 1 ml a presión reducida, se le añadieron 200 ml de hexano y la mezcla se agitó durante 12 horas. Después de que se filtraran los sólidos precipitados, el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (gel Wako 50C18 (fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.), eluyente: de agua a una solución acuosa al 50% de acetonitrilo), proporcionando de esta manera 188 mg de 6-pentil éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

Ejemplo de referencia 10

Síntesis de dietoxicarbonilmetil éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

Se añadieron 4,4 mg de hidróxido de litio hidrato a 36 mg de ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico suspendidos en una mezcla de 0,8 ml de tetrahidrofurano y 0,4 ml de agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de que se concentrara la mezcla a presión reducida, al residuo se le añadieron 0,36 ml de N,N-dimetilformamida y 21 μl de bromoacetato de etilo y después la mezcla se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente, durante 2 horas a 50°C y durante 4 horas a 90°C. Se le añadió agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase fina (gel de sílice: 60 F₂₅₄ (fabricado por Merck & Co., Inc), eluyente: hexano-acetato de etilo = 1:1), proporcionando de esta manera 12 mg de dietoxicarbonilmetil éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

45 Ejemplo de referencia 11

Síntesis de 6-(2-azidoetil) éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo [3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

Se añadieron 6 mg de azida sódica a 18 mg de 6-(2-yodoetil) éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobencilo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en una mezcla de 0,2 ml de N,N-dimetilformamida y 0,02 ml de agua a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 12 horas a 60°C. Después

de permanecer en refrigeración, el disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (gel Wako 50C18, eluyente: de agua a una solución acuosa al 70% de acetonitrilo), proporcionando de esta manera 7 mg de 6-(2-azidoetil) éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

5 Ejemplo de referencia 12

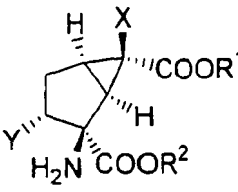
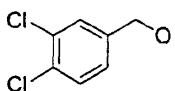
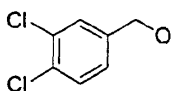
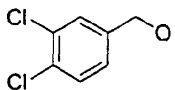
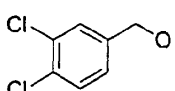
Síntesis de 6-(2-aminoetil) éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

Se añadieron 20 µl de una solución 1 M de trimetilfosfina/tetrahidrofurano a 6 mg de 6-(2-azidoetil) éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico disueltos en una mezcla de 0,15 ml de tetrahidrofurano y 0,02 ml de agua a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 13 horas. Después de que se destilara el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (gel Wako 50C18 (fabricado por Wako Pure Chemical Industries Ltd.), eluyente: de agua a una solución acuosa al 50% de acetonitrilo) y los sólidos obtenidos se lavaron adicionalmente con tetrahidrofurano, proporcionando de esta manera 2 mg de 6-(2-aminoetil) éster del ácido (1R,2R,3R,5R,6R)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2, 6-dicarboxílico.

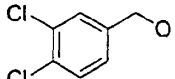
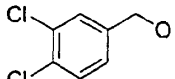
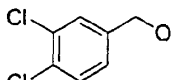
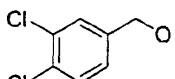
La estructura y los datos físicos de los compuestos descritos en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo de Referencia 9 así como aquellos compuestos producidos por medio de los mismos procedimientos se muestran a continuación en la tabla 1.

(Tabla 1 a continuación)

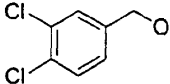
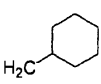
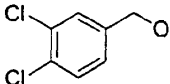
Tabla 1 La estructura y datos físicos de los compuestos preparados de acuerdo con el Ejemplo 1 y Ejemplo de Referencia 9

							
Nº	X	Y	R ¹	R ²	RMN (TMS)	EM	Ejemplo
1* ¹	F		Me	H	(200 MHz, CD ₃ OD) 2,37 - 2,63 (m, 4H) 3,81 (s, 3H) 4,03-4,18 (m, 1H) 4,55 (s, 2H) 7,26 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H)	IEN (Neg) 390 (M-H) ⁻	1
2* ¹	F		n-Pr	H	(200 MHz, CD ₃ OD) 0,96 (t, J = 6,8 Hz, 3H) 1,69 (sext., J = 6,8 Hz, 2H) 2,37-2,65 (m, 4H) 4,02-4,12 (m, 1H) 4,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H) 4,51 (d, J = 11,9 Hz, 1H) 4,59 (d, J = 11,9 Hz, 1H) 7,27 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H)	IEN (Neg) 418 (M-H) ⁻	1
3* ¹	F		<i>i</i> -Pr	H	(500 MHz, CD ₃ OD) 1,28 (d, J = 5,8 Hz, 6H) 2,38-2,44 (m, 2H) 2,54-2,62 (m, 2H) 4,07-4,12 (m, 1H) 4,53 (d, J = 11,6 Hz) 4,57 (d, J = 11,6 Hz) 5,07-5,12 (m, 1H) 7,26 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H)	IEN (Neg) 418 (M-H) ⁻	1
4* ^{1**}	F		n-Bu	H	(500 MHz, CD ₃ OD) 0,95 (t, J = 7,9 Hz, 3H) 1,40 (sext., J = 7,9 Hz, 2H) 1,65 (quintuplete, J = 7,9 Hz, 2H) 2,38-2,44 (m, 2H) 2,53-2,62 (m, 2H) 4,06-4,10 (m, 1H) 4,22 (t, J = 6,7 Hz, 2H) 4,52 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 4,58 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 7,26 (dd, J = 1,8, 7,9 Hz, 1H) 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H).	IEN (Neg) 432 (M-H) ⁻	1

(continuación)

Nº	X	Y	R ¹	R ²	RMN (TMS)	EM	Ejemplo
5* ¹ **	F		<i>i</i> -Bu	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H) 1,90-2,03 (m, 1 H) 2,35 -2,66 (m, 4 H) 4,00 (d, J = 6,5 Hz, 2 H) 4,03-4,20 (m, 1 H) 4,52 (d, J=10,7 Hz, 1 H) 4,58 (d, J = 10,7 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1 H)	IEN (Neg) 432 (M-H) ⁻	Ref. 9
6**	F		n-Pentilo	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 0,88-0,96 (m, 3H) 1,29-1,45 (m, 4H) 1,63-1,72 (m, 2H) 2,33-2,64 (m, 4H) 3,99-4,06 (m, 1H) 4,20 (t, J = 6,6 Hz, 2H) 4,48 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 4,60 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 7,29 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H) 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H)	IEN (Neg) 446 (M-H) ⁻	Ref. 9
7**	F		n-Decilo	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 0,87-0,92 (m, 3H) 1,23-1,41 (m, 14H) 1,60-1,71 (m, 2H) 2,31-2,65 (m, 4H) 3,97-4,07 (m, 1H) 4,19 (t, J = 6,6 Hz, 2H) 4,47 (d, J = 12,0 Hz, 1H) 4,59 (d, J = 12,0 Hz, 1H) 7,28 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H) 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H)	IEN 516 (M-H) ⁻	Ref. 9
8* ¹ **	F		Ciclohexilo	H	(500 MHz, CD ₃ OD) 1,29-1,59 (m, 6H) 1,71-1,76 (m, 2H) 1,85-1,90 (m, 2H) 2,39-2,45 (m, 2H) 2,55-2,63 (m, 2H) 4,08-4,12 (m, 1H) 4,53 (d, J = 12,2 Hz, 1H) 4,57 (d, J = 12,2 Hz, 1H) 7,26 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H)	IEN (Neg) (M-H) ⁻	1

(continuación)

Nº	X	Y	R ¹	R ²	RMN (TMS)	EM	Ejemplo
9* ¹ **	F			H	(500 MHz, CD ₃ OD) 0,97-1,05 (m, 2H) 1,16-1,33 (m, 3H) 1,63-1,77 (m, 6H) 2,40-2,46 (m, 2H) 2,58-2,60 (m, 2 H) 4,03 (d, J = 6,7 Hz, 2H) 4,09-4,13 (m, 1H) 4,54 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 4,58 (d, J = 11,6 Hz, 1H) 7,26 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 7,52 (d, J = 1,8 Hz 1H)	IEN (Neg) 472 (M-H) ⁻	
10 **	F			H	(300 MHz, CD ₃ OD) 2,30-2,61 (m, 4H) 3,95-4,05 (m, 1H) 4,46 (d, J = 11,8 Hz, 1H) 4,58 (d, J = 11,8 Hz, 1H) 5,23 (s, 2H) 7,28 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H) 7,33-7,41 (m, 5H) 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H)	IEN (Neg) 466 (M-H) ⁻	Ref. 9
*1 sal clorhidrato							
**: Compuestos de Referencia							

Ejemplo de ensayo 1**Medida de la cantidad de exposición *in vivo* a partir de la concentración en plasma en rata**

- 5 La cantidad de exposición *in vivo*, se midió, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes procedimientos. El compuesto 1 de la presente invención, los compuestos de referencia 4 y 10 y los compuestos parentales del compuesto 1 de la presente invención, y los compuestos de referencia 4 y 10 en los que en la fórmula [IV] X representa un átomo de flúor e Y representa un grupo 3,4-diclorobenciloxi, se administraron por vía oral a ratas y después la concentración de plasma del compuesto parental de la presente invención se midió, se comparó y se
- 10 investigó como se muestra posteriormente, y se examinó.

- Se usaron ratas de 7 semanas de edad (240-280 g, macho, cepa CD(SD)IGS) obtenidas de Charles River Japan, Inc. habituadas durante más de 2 días como sujeto de ensayo. El compuesto de la presente invención o el compuesto de referencia se disolvió en ácido clorhídrico 0,03 N que contenía HP-β-CD al 10%, ajustado a una concentración de 2 mg/ml y después se administraron por vía oral 10 mg/kg de la mezcla a las ratas. Una hora y dos
- 15 horas después, se recogió sangre de la vena caudal con un tubo de recogida de sangre (con EDTA) y se centrifugó inmediatamente (10000 x g, 4°C, 10 minutos), extrayendo de este modo el plasma para la muestra de plasma. La muestra de plasma se congeló y almacenó a -80°C y menos. Mientras aún se estaba enfriando en hielo, se fundió la muestra de plasma, se le añadió una solución de metanol como sustancia de patrón interno y después la muestra se desproteinizó y se centrifugó (10000 x g, 4°C, 10 minutos), se midió la concentración del compuesto parental del
- 20 compuesto de la presente invención o del compuesto de referencia en el sobrenadante mediante CL/EM/EM.

Como se muestra en la Tabla posterior, la administración del compuesto de la presente invención dio como resultado una concentración en plasma significativamente mayor del compuesto parental del compuesto de la presente invención y se incrementó la cantidad de exposición *in vivo*.

Comparación de la concentración en plasma del compuesto de la presente invención y del compuesto parental del compuesto de la presente invención

Compuesto (10 mg/kg p.o.)	La concentración en plasma del compuesto parental del compuesto de la presente invención (ng/ml)	
	1 hora después	2 horas después
Compuesto A ^{*1}	123	178
El compuesto de la presente invención 1 ^{*2}	11332	8162
El compuesto de referencia 4 ^{*3}	6863	7057
El compuesto de referencia 10 ^{*4}	5956	5754

^{*1}Compuesto A (el compuesto parental del compuesto 1 de la presente invención y los compuestos de referencia 4 y 10): ácido (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

^{*2}Compuesto 1 de la presente invención: éster 6-metílico del ácido (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

^{*3}Compuesto de referencia 4: éster 6-n-butílico del ácido (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

^{*4}Compuesto de referencia 10: éster 6-bencilico del ácido (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*,6*R*)-2-amino-3-(3,4-diclorobenciloxi)-6-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico

Aplicabilidad industrial

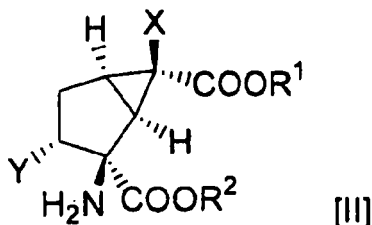
- 5 El compuesto de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo pueden emplearse como un profármaco de un antagonista del receptor de glutamato metabotrópico y por lo tanto puede aumentarse significativamente la cantidad de exposición *in vivo* del compuesto parental.

10 Por lo tanto, la presente invención hace posible proporcionar un fármaco que es eficaz para el tratamiento y prevención de trastornos psiquiátricos, tales como esquizofrenia, ansiedad y enfermedades relacionadas con ello, trastorno bipolar y epilepsia; para el tratamiento y prevención de enfermedades neurológicas, tales como drogodependencia, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia asociada con rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiencia cerebral, mielopatía y traumatismo craneal; y para aliviar convulsiones, dolor y náuseas. El fármaco muestra alta actividad en administración oral, que es preferible desde el punto de vista de su funcionalidad y beneficios medicinales.

15

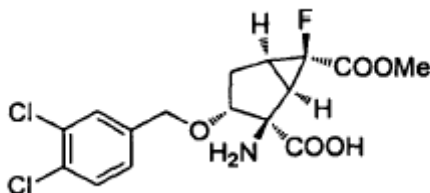
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico representado por la fórmula [II]:

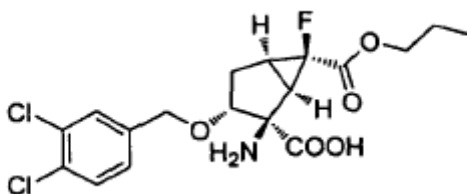


5 en la que X representa flúor, Y representa 3,4-diclorobenciloxi, R² representa hidrógeno y R¹ representa un grupo alquilo seleccionado entre metilo, n-propilo e iso-propilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo.

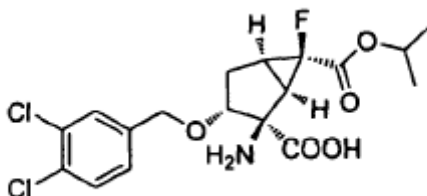
2. El derivado de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa metilo:



10 3. El derivado de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa n-propilo:



4. El derivado de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ representa iso-propilo:



15 5. Un fármaco que comprende el derivado de 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como un principio activo.

20 6. El derivado de éster 2-amino-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el hidrato del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento y prevención de esquizofrenia, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, epilepsia, drogodependencia, trastornos

cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, discinesia asociada con rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiencia cerebral, mielopatía y traumatismo craneal.