

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 890**

51 Int. Cl.:

C07C 229/32 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07C 323/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2008 E 08833399 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2192109**

54 Título: **Derivado de aminoácido bicíclico**

30 Prioridad:

28.09.2007 JP 2007255430

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

12.12.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

El inventor ha renunciado a ser mencionado

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 433 890 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 aminoácido bicíclico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un derivado de γ -aminoácido bicíclico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene actividad como ligando $\alpha_2\delta$ y afinidad por la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio dependiente de voltaje, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

Técnica antecedente

10 Los compuestos que muestra unión de alta afinidad a una subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio dependiente de voltaje han demostrado ser eficaces para tratar, por ejemplo, el dolor neuropático (véanse, por ejemplo, los documentos no de patente 1 y 2). En este contexto, el dolor neuropático se refiere a dolor crónico causado por lesión al tejido nervioso o similares y es una enfermedad que altera significativamente la calidad de vida hasta el punto en que los pacientes padecen depresión debido a ataques graves de dolor.

15 Actualmente se conocen varios tipos de ligandos $\alpha_2\delta$ como fármacos terapéuticos para dicho dolor neuropático. Ejemplos de ligandos $\alpha_2\delta$ incluyen gabapentina y pregabalina. Los ligandos $\alpha_2\delta$ tales como estos compuestos son útiles para tratar la epilepsia y el dolor neuropático o similares (por ejemplo, documento de patente 1).

20 Sin embargo, se ha informado de que; por ejemplo, para la gabapentina, su eficacia en el tratamiento de neuralgia post-herpética es de aproximadamente el 60% de acuerdo con las propias evaluaciones de los pacientes (véase, por ejemplo, el documento no de patente 3) y que para la pregabalina, su eficacia en el tratamiento de neuropatía diabética dolorosa es de aproximadamente el 50% de acuerdo con las propias evaluaciones de los pacientes (véase, por ejemplo, el documento no de patente 4).

25 Se desvelan otros compuestos en, por ejemplo, los documentos de patente 2, 3, y 4. Sin embargo, los compuestos desvelados en estos documentos de patente son, principalmente, compuestos bicíclicos de hidrocarburo saturado, que evidentemente difieren de los compuestos de la presente invención.

Documento de patente 1: folleto del documento WO 04/006836

Documento de patente 2: folleto del documento WO 99/21824

Documento de patente 3: folleto del documento WO 01/28978

Documento de patente 4: folleto del documento WO 02/085839

30 Documento no de patente 1: J Biol. Chem. 271 (10): 5768-5776, 1996

Documento no de patente 2: J Med. Chem. 41: 1838-1845, 1998

Documento no de patente 3: Acta Neurol. Scand. 101:359-371, 2000

Documento no de patente 4: Drugs 64 (24): 2813-2820, 2004

Divulgación de la invención**35 Problemas a resolver por la invención**

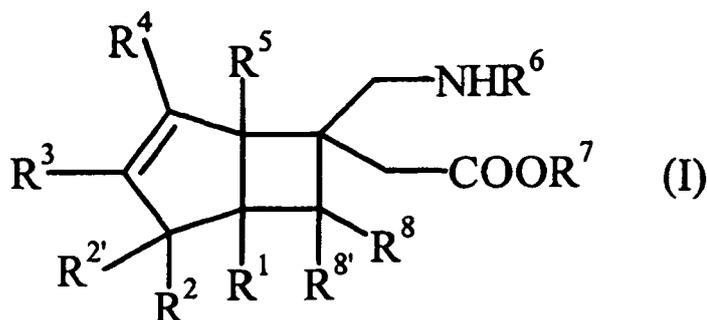
Será de gran significado en el tratamiento proporcionar un compuesto que tenga un mayor efecto terapéutico que el de compuestos que tienen actividad como ligando $\alpha_2\delta$ convencionalmente usados en el tratamiento.

40 Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un derivado de γ -aminoácido bicíclico que tenga excelente actividad como ligando $\alpha_2\delta$, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que tenga un excelente efecto terapéutico y/o preventivo sobre el dolor o trastornos tales como los que implican al sistema nervioso central, y un intermedio para producir el mismo.

Medios para resolver los problemas

La presente invención proporciona:

45 (1) un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



en la que

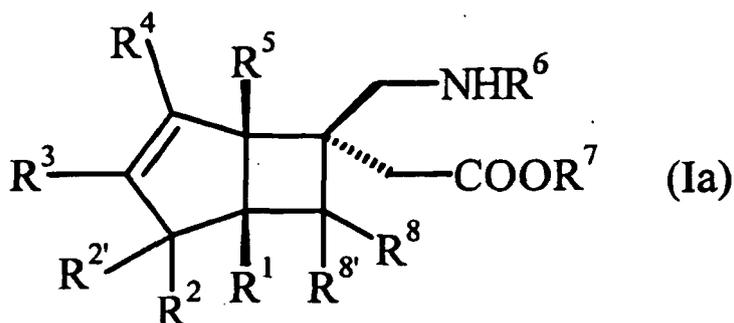
R¹, R², R^{2'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R^{8'} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; y R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo butilo.

5 De acuerdo con un aspecto preferido, la presente invención proporciona:

(2) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R³ es un átomo de hidrógeno un grupo etilo;

(3) una sal farmacológicamente aceptable de un compuesto de acuerdo con (1) o (2), en el que la sal farmacológicamente aceptable es clorhidrato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato;

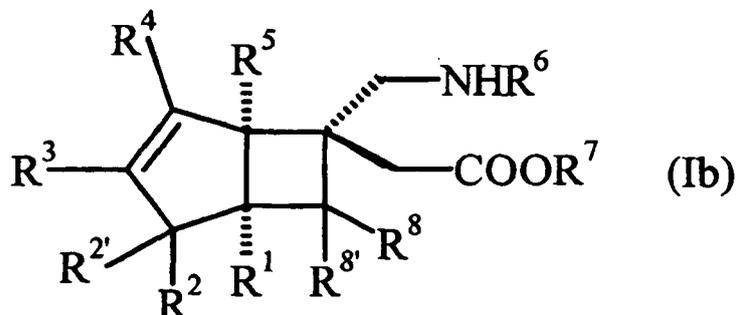
10 (4) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, representado por la fórmula general (Ia) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



en la que

R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R^{8'} son como se han definido en (1);

15 (5) el compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, representado por la fórmula general (Ib) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



en la que

R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R^{8'} son como se han definido en (1);

20 (6) un compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes:

ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-3-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;

- ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-propilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-butilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 5 ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 ácido [(1S,5R,6R)-6-(aminometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 clorhidrato del ácido [(1S,5R,6R)-6-(aminometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 bencenosulfonato del ácido [(1S,5R,6R)-6-(aminometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 ácido [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 p-toluenosulfonato del ácido [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 10 bencenosulfonato del ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético; y
 ácido [(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;

- (7) una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6) como principio activo;
- (8) la composición farmacéutica de acuerdo con (7), para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor;
- 15 (9) la composición farmacéutica de acuerdo con (7), para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor causado por lesión periférica y de tejido blando, neuralgia post-herpética, neuralgia occipital, neuralgia del trigémino, neuralgia del mielómero o intercostal, dolor central, dolor neuropático, migraña, dolor asociado con osteoartritis o reumatismo articular, dolor asociado con contusión, torcedura, o traumatismo, espondilalgia, dolor causado por lesión en la médula espinal o tronco encefálico, dolor en la zona lumbar, neuralgia ciática, dolor de muelas, síndrome de dolor miofascial, dolor por episiotomía, dolor por gota, dolor causado por quemadura, dolor cardiaco, dolor muscular, dolor ocular, dolor inflamatorio, dolor orofacial, dolor abdominal, dolor asociado con dismenorrea, dolor de parto, o endometriosis, somatalgia, dolor asociado con lesión nerviosa o radicular, dolor asociado con amputación, tic doloroso, neuroma, o angiitis, dolor causado por neuropatía diabética (o dolor neuropático periférico diabético), dolor causado por neuropatía inducida por quimioterapia, neuralgia facial atípica, dolor neuropático en la zona lumbar, neuralgia asociada con VIH, neuralgia asociada con SIDA, hiperalgesia, dolor urente, dolor repentino, dolor causado por quimioterapia, neuralgia occipital, dolor psicogénico, dolor asociado con cálculos biliares, dolor neuropático o no neuropático asociado con cáncer, dolor del miembro fantasma, dolor abdominal funcional, cefalea, cefalea por tensión aguda o crónica, cefalea sinusal, cefalea en racimos, dolor de la articulación temporomandibular, dolor del seno maxilar, dolor causado por espondilartritis anquilosante, dolor postoperatorio, dolor cicatrizal, dolor no neuropático crónico, fibromialgia, esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia (particularmente, epilepsia parcial, convulsiones parciales en el adulto, y convulsiones parciales en pacientes de epilepsia), trastorno de ansiedad generalizada, y síndrome de las piernas inquietas;
- 20 (10) la composición farmacéutica de acuerdo con (7), para su uso en el tratamiento y/o prevención de dolor causado por neuropatía diabética;
- (11) uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6) para producir una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el dolor;
- (12) el uso de acuerdo con (11), en el que la composición farmacéutica es una composición para tratar y/o prevenir el dolor causado por neuropatía diabética;
- 30 (13) la composición farmacéutica de acuerdo con (7), para su uso en el tratamiento y/o prevención de neuralgia post-herpética;
- (14) uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6) para producir una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir la neuralgia post-herpética;
- (15) la composición farmacéutica de acuerdo con (7), para su uso en el tratamiento y/o prevención de fibromialgia; y
- 45 (16) uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6) para producir una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir la fibromialgia.

Ventajas de la invención

- La presente invención puede proporcionar un derivado de γ -aminoácido bicíclico que tiene excelente actividad como ligando $\alpha_2\delta$, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, una composición farmacéutica que tiene excelente efecto terapéutico y/o preventivo sobre el dolor o trastornos tales como aquellos que implican al sistema nervioso central, y un intermedio para producir el mismo.

Mejor modo de realizar la invención

- En la presente memoria, un "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.
- 55 En la presente memoria, un "grupo alquilo C1-C6" se refiere a un grupo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, y 2-etilbutilo.
- En la presente memoria, un grupo "un grupo alquil C1-C6-haluro" se refiere al "alquilo C1-C6" sustituido con el "átomo de halógeno" e incluye grupos trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo,
- 60

fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-yodoetilo, 3-cloropropilo, 4-fluorobutilo y 6-yodohexilo.

5 En la presente memoria, un "grupo hidroxil-alquilo C1-C6" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" sustituido con un grupo hidroxilo e incluye grupos hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxietilo y 1-hidroxipropilo.

En la presente memoria, un "grupo sulfanil-alquilo C1-C6" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" sustituido con a sulfanilo e incluye grupos mercaptometilo, mercaptoetilo, 2-mercaptoetilo, mercaptopropilo, 2-mercaptopropilo y 3-mercaptopropilo.

10 En la presente memoria, un "grupo alqueno C2-C6" se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono e incluye grupos vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metilalilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metilalilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 1,1-dimetilalilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1,1-dimetil-1-butenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 1-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo y 4-metil-3-pentenilo.

20 En la presente memoria, un grupo "grupo alqueno C2-C6" se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono e incluye grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

En la presente memoria, un "grupo alcoxi C1-C6" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" enlazado a un átomo de oxígeno e incluye grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, isopentoxi, 2-metilbutoxi, neopentoxi, hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi y 2-metilpentoxi.

25 En la presente memoria, un grupo "alquilsulfanilo C1-C6" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" enlazado a un átomo de azufre e incluye grupos metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, butilsulfanilo, isobutilsulfanilo, *sec*-butilsulfanilo, *terc*-butilsulfanilo, pentilsulfanilo, isopentilsulfanilo, 2-metilbutilsulfanilo, neopentilsulfanilo, 1-etilpropilsulfanilo, hexilsulfanilo, isohexilsulfanilo, 4-metilpentilsulfanilo, 3-metilpentilsulfanilo, 2-metilpentilsulfanilo, 1-metilpentilsulfanilo, 3,3-dimetilbutilsulfanilo, 2,2-dimetilbutilsulfanilo, 1,1-dimetilbutilsulfanilo, 1,2-dimetilbutilsulfanilo, 1,3-dimetilbutilsulfanilo, 2,3-dimetilbutilsulfanilo y 2-etilbutilsulfanilo.

30 En la presente memoria, un "grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" sustituido con el "grupo alcoxi C1-C6" e incluye grupos metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, butoximetilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo y 6-metoxihexilo.

35 En la presente memoria, un "grupo alquilsulfanil C1-C6-alquilo C1-C6" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" sustituido con el "grupo alquilsulfanilo C1-C6" e incluye grupos metilsulfanilmetilo, etilsulfanilmetilo, propilsulfanilmetilo, isopropilsulfanilmetilo, butilsulfanilmetilo, isobutilsulfanilmetilo, *sec*-butilsulfanilmetilo, *terc*-butilsulfanilmetilo, pentilsulfanilmetilo, isopentilsulfanilmetilo, 2-metilbutilsulfanilmetilo, neopentilsulfanilmetilo, 1-etilpropilsulfanilmetilo, hexilsulfanilmetilo, isohexilsulfanilmetilo, 4-metilpentilsulfanilmetilo, 3-metilpentilsulfanilmetilo, 2-metilpentilsulfanilpropilo, 1-metilpentilsulfanilpropilo, 3,3-dimetilbutilsulfanilpropilo, 2,2-dimetilbutilsulfanilpropilo, 1,1-dimetilbutilsulfanilpropilo, 1,2-dimetilbutilsulfanilpropilo, 1,3-dimetilbutilsulfanilpropilo, 2,3-dimetilbutilsulfanilpropilo y 2-etilbutilsulfanilpropilo.

40 En la presente memoria, un "grupo aciltio C2-C7-alquilo C1-C6" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" sustituido con un "grupo aciltio C2-C7". El "grupo aciltio C2-C7" se refiere a un "grupo acilo C2-C7" enlazado a un átomo de azufre. El "grupo acilo C2-C7" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" enlazado a un grupo carbonilo.

45 El "grupo acilo C2-C7" incluye grupos acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, *sec*-butirilo, *terc*-butirilo, pentanoilo, isopentanoilo, 2-metilbutirilo, neopentanoilo, 1-etilpropionilo, hexanoilo, 4-metilpentanoilo, 3-metilpentanoilo, 2-metilpentanoilo y 1-metilpentanoilo.

El "grupo aciltio C2-C7" incluye grupos acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, *sec*-butiriltio, *terc*-butiriltio, pentanoiltio, isopentanoiltio, 2-metilbutiriltio, neopentanoiltio, 1-etilpropioniltio, hexanoiltio, 4-metilpentanoiltio, 3-metilpentanoiltio, 2-metilpentanoiltio y 1-metilpentanoiltio.

50 El "grupo alquil C2-C7-alquilo C1-C6" incluye grupos acetiltiommetilo, 2-acetiltioetilo, 3-acetiltiopropilo, 4-acetiltiobutilo, propioniltiommetilo, 2-propioniltioetilo y butiriltiommetilo.

En la presente memoria, un "grupo aciloxi C2-C7-alquilo C1-C6" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" sustituido con a "grupo aciloxi C2-C7". El "grupo aciloxi C2-C7" se refiere al "grupo acilo C2-C7" enlazado a un átomo de oxígeno.

El "grupo aciloxi C2-C7" incluye grupos acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, *sec*-butiriloxi, *terc*-butiriloxi, pentanoiloxi, isopentanoiloxi, 2-metilbutiriloxi, neopentanoiloxi, 1-etilpropioniloxi, hexanoiloxi, 4-metilpentanoiloxi, 3-

metilpentanoiloxi, 2-metilpentanoiloxi y 1-metilpentanoiloxi.

El "grupo aciloxi C2-C7-alquilo C1-C6" incluye grupos acetiloxietilo, 2-acetiloxietilo, 3-acetiloxipropilo, 4-acetiloxibutilo, propioniloximetilo, 2-propioniloxietilo y butiriloximetilo.

5 En la presente memoria, un "grupo cicloalquilo C3-C7" se refiere a un grupo grupo hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Puesto que un compuesto representado por la fórmula general (I), cuando tiene grupos amino y/o carboxilo en la estructura, forma una sal a través de reacción con un ácido o base, un "sal farmacológicamente aceptable" se refiere esta sal.

10 Las sales en base a un grupo amino incluyen: halohidratos, tales como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sales de ácido orgánico, tales como clorhidrato, nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; alcanosulfonatos inferiores, tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilsulfonatos, tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos, tales como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de aminoácidos, tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato. Se prefieren arilsulfonatos o sales inorgánicas, y se prefieren más
15 clorhidrato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato.

20 Las sales en base a un grupo carboxilo incluyen: sales de metal alcalino, tal como sal sódica, sal de potasio y sal de litio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales de metal, tales como sal de aluminio y sal de hierro; sales inorgánicas, tales como sal de amonio; sales de amina, por ejemplo, sales orgánicas, tales como sal de t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal alquiléster de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de *N*-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de *N,N'*-dibenciletildiamina, sal de cloroprocaína, sal de procaína, sal de dietanolamina, sal de *N*-bencilfenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio y sal de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácido, tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato.

25 Un compuesto representado por la fórmula general (I), (Ia), (Ib), o cuando se dejan al aire o recristalizan, pueden asociarse con agua adsorbida a través de absorción de agua para formar un hidrato. Dichos hidratos también se incluyen por la sal de la presente invención.

30 El compuesto representado por la fórmula general (I) tiene un átomo de carbono asimétrico en su molécula y por tanto incluye isómeros ópticos. Todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros se representan por una sola fórmula, es decir, la fórmula general (I). Por tanto, el compuesto representado por la fórmula general (I) también abarca todos estos isómeros ópticos y mezclas de estos isómeros ópticos en las proporciones adecuadas.

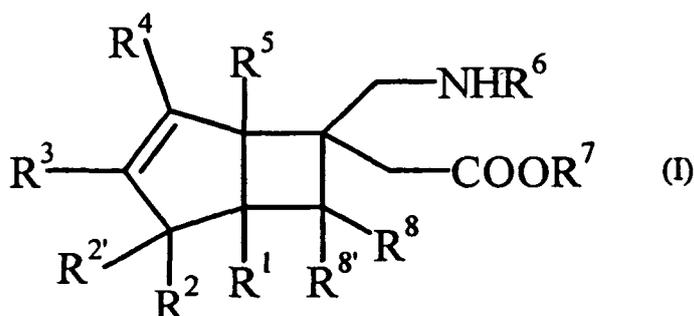
El compuesto representado por la fórmula general (I) es preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (Ia) o (Ib), más preferentemente, un compuesto representado por la fórmula general (Ib).

In la fórmula general (I), (Ia) o (Ib), R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo butilo, más preferentemente, un átomo de hidrógeno o un grupo etilo.

35 El compuesto representado por la fórmula general (I) se ilustra específicamente mediante los compuestos descritos en, por ejemplo, la Tabla 1 posterior.

En los compuestos ejemplares posteriores, n-Pr representa un grupo n-propilo e i-Pr representa un grupo isopropilo. Los N° de compuesto marcados con "*" son compuestos de referencia.

[Tabla 1]



40

ES 2 433 890 T3

N°	R ¹	R ²	R ²	R ³	R ⁴
1	-H	-H	-H	-H	-H
2*	-CH ₃	-H	-H	-H	-H
3*	-H	-CH ₃	-H	-H	-H
4	-H	-H	-H	-CH ₃	-H
5*	-H	-H	-H	-H	-CH ₃
6*	-H	-H	-H	-H	-H
7*	-H	-H	-H	-H	-H
8	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
9	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H
10	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H
11	-H	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H
12	-H	-H	-H	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-H
13	-H	-H	-H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-H
14*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-H
15*	-H	-H	-H	-ciclopentilo	-H
16*	-H	-H	-H	-CH ₂ OC(O)CH ₃	-H
17*	-H	-H	-H	-CH ₂ OCH ₃	-H
18*	-H	-H	-H	-CH ₂ SCH ₃	-H
19*	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
20*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
21*	-H	-H	-H	-H	-H
22*	-H	-H	-H	-H	-H
23*	-H	-H	-H	-H	-H
24*	-H	-H	-H	-H	-H
25*	-H	-H	-H	-H	-H
26*	-H	-H	-H	-H	-H
27*	-H	-H	-H	-H	-H
28*	-H	-H	-H	-H	-H
29*	-H	-H	-H	-H	-H
30*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ F	-H
31*	-H	-H	-H	-CH ₂ CHF ₂	-H
32*	-H	-H	-H	-CH ₂ CF ₃	-H
33*	-H	-H	-H	-F	-H

(Continuación)

Nº	R ¹	R ²	R ²	R ³	R ⁴
34*	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
36*	-H	-H	-H	-CH ₂ SC(O)CH ₃	-H
37*	-H	-H	-H	-CH ₂ SC(O)CH ₂ CH ₃	-H
38*	-H	Ciclopropano formado por estos restos junto con el átomo de carbono enlazado a los mismos		-H	-H
39*	-H	Ciclobutano formado por estos restos junto con el átomo de carbono enlazado a los mismos		-H	-H
40*	-F	-H	-H	-H	-H
41*	-H	-F	-H	-H	-H
42*	-H	-H	-H	-H	-F
43*	-H	-H	-H	-H	-H
44*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
45*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
46*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
47*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
48*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
49*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
50*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
51*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
52*	-H	-H	-H	-H	-H

Nº	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁸
1	-H	-H	-H	-H	-H
2*	-H	-H	-H	-H	-H
3*	-H	-H	-H	-H	-H
4	-H	-H	-H	-H	-H
5*	-H	-H	-H	-H	-H
6*	-CH ₃	-H	-H	-H	-H
7*	-H	-H	-H	-CH ₃	-H
8	-H	-H	-H	-H	-H
9	-H	-H	-H	-H	-H
10	-H	-H	-H	-H	-H
11	-H	-H	-H	-H	-H

Tabla 1(Continuación)

Nº	R ⁵	R ⁶	R ¹	R ⁸	R ⁸
12	-H	-H	-H	-H	-H
13	-H	-H	-H	-H	-H
14*	-H	-H	-H	-H	-H
15*	-H	-H	-H	-H	-H
16*	-H	-H	-H	-H	-H
17*	-H	-H	-H	-H	-H
18*	-H	-H	-H	-H	-H
19*	-H	-H	-H	-H	-H
20*	-H	-H	-C(CH ₃) ₃	-H	-H
21*	-H	-CH ₃	-H	-H	-H
22*	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H
23*	-H	-n-Pr	-H	-H	-H
24*	-H	-i-Pr	-H	-H	-H
25*	-H	-H	-CH ₃	-H	-H
26*	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H
27*	-H	-H	-n-Pr	-H	-H
28*	-H	-H	-i-Pr	-H	-H
29*	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
30*	-H	-H	-H	-H	-H
31*	-H	-H	-H	-H	-H
32*	-H	-H	-H	-H	-H
33*	-H	-H	-H	-H	-H
34*	-H	-H	-H	-H	-H
35*	-H	-H	-H	-H	-H
36*	-H	-H	-H	-H	-H
37*	-H	-H	-H	-H	-H
38*	-H	-H	-H	-H	-H
39*	-H	-H	-H	-H	-H
40*	-H	-H	-H	-H	-H
41*	-H	-H	-H	-H	-H
42*	-H	-H	-H	-H	-H
43*	-F	-H	-H	-H	-H
44*	-H	-CH ₃	-H	-H	-H

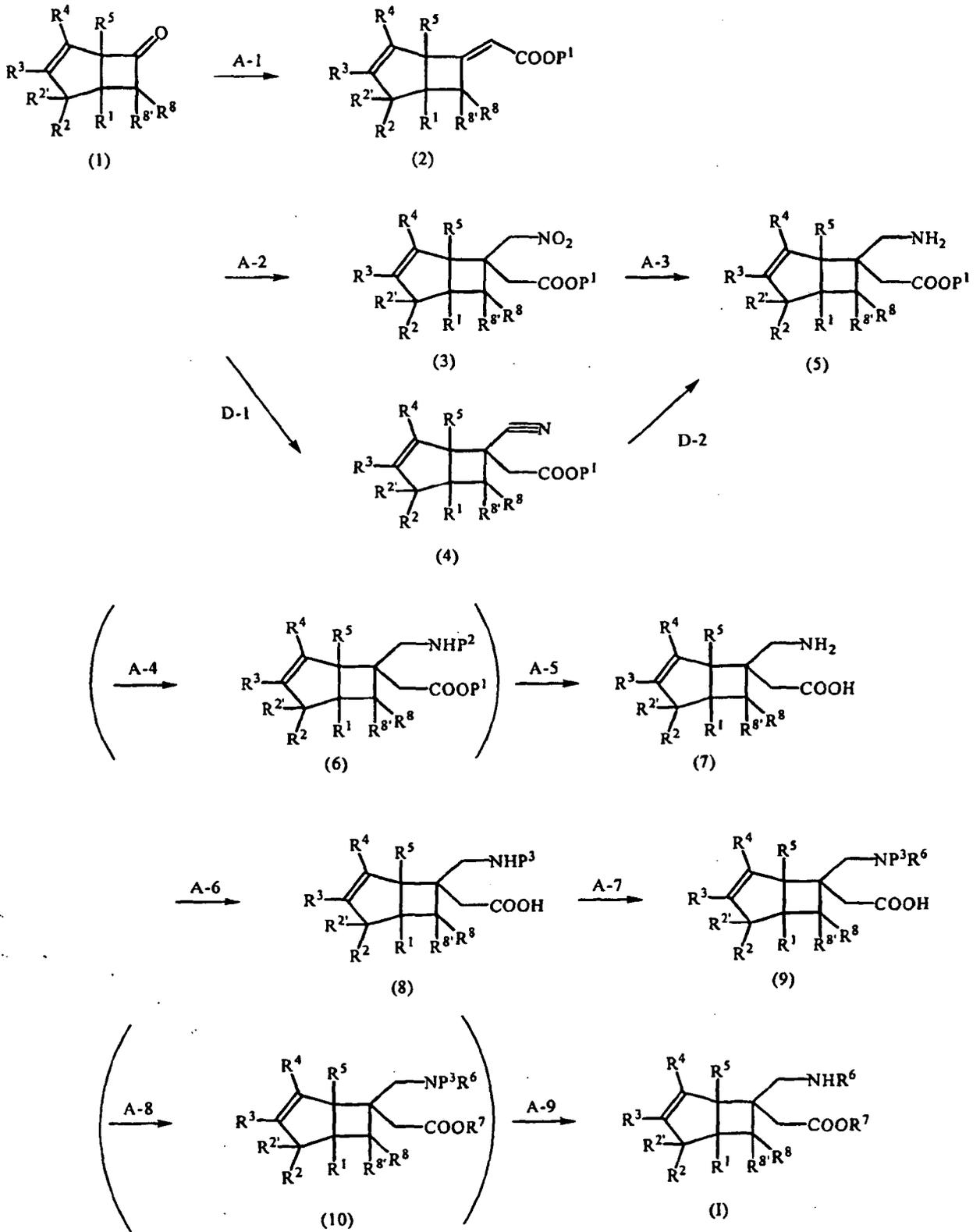
Tabla 1(Continuación)

N°	R ⁵	R ⁶	R ¹	R ⁸	R ⁸
45*	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H
46*	-H	-n-Pr	-H	-H	-H
47*	-H	-i-Pr	-H	-H	-H
48*	-H	-H	-CH ₃	-H	-H
49*	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H
50*	-H	-H	-n-Pr	-H	-H
51*	-H	-H	-i-Pr	-H	-H
52*	-H	-H	-H	-F	-H

De los compuestos representados por la fórmula general (I), un compuesto en el que R⁶ y R⁷ son ambos átomos de hidrógeno se producir por, por ejemplo, un proceso A (etapa A-1, etapa A-2, etapa A-3, etapa opcional A-4 y etapa A-5) o u procedimiento D (etapa A-1, etapa D-1, etapa D-2, etapa opcional A-4 y etapa A-5).

5 Por otro lado, de los compuestos representados por la fórmula general (I), un compuesto en el que R⁶ y R⁷ son ambos restos distintos de un átomo de hidrógeno se producir a través de, por ejemplo, una etapa A-6, una etapa A-7 una etapa opcional A-8 y una etapa A-9 , en este orden, siguiendo la etapa A-5,

[Procedimientos A y D]



en las que R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R^{8'} son como se han definido anteriormente; P¹ representa un grupo protector para un grupo carboxilo; y P² y P³ representan un grupo protector para un grupo amino.

P¹ no está particularmente limitado, siempre y cuando se use generalmente como grupo protector para grupos carboxilo. Los ejemplos del mismo incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, hexilo, bromo-*terc*-butilo, tricloroetilo, bencilo, *p*-nitrobencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-metoxibencilo, *p-terc*-butilbencilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, isobutiriloximetilo, valeriloximetilo, pivaloiloximetilo, acetoxietilo, acetoxipropilo, acetoxibutilo, propioniloxietilo, propioniloxipropilo, butiriloxietilo, isobutiriloxietilo, pivaloiloxietilo, hexanoiloxietilo, etilbutiriloximetilo, dimetilbutiriloximetilo, pentanoiloxietilo, metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo, propoxicarboniloximetilo, *terc*-butoxicarboniloximetilo, metoxicarboniloxietilo, etoxicarboniloxietilo, isopropoxicarboniloxietilo, *terc*-butildimetilsililo, trimetilsililo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, (2-metiltilo)-etilo, 3-metil-2-butenilo, 5-indanilo y 3-ftalidilo.

P² y P³ no están particularmente limitados, siempre y cuando se usen generalmente como grupo protectores para grupos amino. Los ejemplos del mismo incluyen grupos formilo, fenilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, feniloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilcarbonilo, bencilo, benzhidrilo, tritilo y ftaloilo.

De las diversas variaciones para los procedimientos de producción del compuesto representado por la fórmula general (I), el tiempo de reacción en cada etapa difiere dependiendo de los tipos de los compuestos de partida, materiales secundarios, catalizadores, reactivos, disolventes, etc., usados en la etapa y es normalmente de 1 a 48 horas, preferentemente de 1 a 24 horas. Por otro lado, se describen a continuación con mayor detalle otras condiciones para cada etapa.

[Etapa A-1]

La etapa A-1 es una etapa de producción de un compuesto (2) a través de reacción de alqueniación a partir de un compuesto (1). Los disolventes usados no están particularmente limitados, siempre y cuando sean disolventes que no inhiban la reacción y puedan disolver los materiales de partida en cierta medida. Los disolventes incluyen disolventes aromáticos, disolventes de éter, disolventes de éster, disolventes de hidrocarburo halogenado, disolventes de nitrilo, disolventes de amida y disolventes de sulfóxido. Se prefieren disolventes de éter y se prefiere más tetrahidrofurano.

Los materiales secundarios usados incluyen: reactivos de Horner-Emmons; dialquifosfonoacetatos de alquilo, tales como dietil-fosfonoacetato de etilo; reactivos de iluro de fósforo; e iluros fosfonio, tales como etoxicarbonilmetileno trifenilfosforano.

Son reactivos usados, bases inorgánicas, alcóxidos de metal alcalino, bases orgánicas, bases de metal orgánico y similares. Se prefieren bases inorgánicas, y se prefiere más hidruro sódico.

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los materiales secundarios, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 100 °C, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

Después de que se complete la reacción, el compuesto de interés de la presente reacción se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento convencional. Por ejemplo, según se necesite, se degradan reactivos en exceso y la reacción se finaliza. La mezcla de reacción se neutraliza adecuadamente. Además, el material insoluble, si fuera necesario, se retira por filtración. Después, al residuo se le añaden agua y un disolvente inorgánico inmiscible en agua, tal como acetato de etilo y la fase orgánica que contiene el compuesto de interés se separa, después se lava con agua o similar, y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato sódico anhidro, bicarbonato sódico anhidro o similar. Después, el disolvente se retira por destilación para obtener el compuesto de interés. El compuesto de interés se separa y se purifica combinando adecuadamente procedimientos convencionales de acuerdo con la necesidad, por ejemplo, procedimientos habituales usados de manera rutinaria en la separación y purificación de compuestos orgánicos, tales como recristalización y reprecipitación, seguido de elución con un eluyente adecuado mediante el uso de cromatografía.

Además, en procedimientos posteriores, el compuesto de interés de cada reacción se recoge habitualmente de cada mezcla de reacción después de que se complete la reacción en cada etapa de la misma manera que en el postratamiento de la etapa A-1,

[Etapa A-2]

La etapa A-2 es una etapa de producción de un compuesto (3) a partir del compuesto (2).

Los disolventes usados son iguales que los de la etapa A-1, Se prefieren disolventes de éter o disolventes de nitrilo y se prefiere más tetrahidrofurano o acetonitrilo.

Los materiales secundarios usados incluyen nitrometano.

Los reactivos usados los mismos que en la etapa A-1, Se prefieren bases orgánicas o bases de metales orgánicos y se prefiere más diazabicicloundeceno o haluro de tetraalquilamonio.

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los materiales secundarios, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 100 °C, preferentemente de 0 a 60 °C.

[Etapa A-3]

La etapa A-3 es una etapa de reducción del compuesto (3) para producir un compuesto (5).

Los disolventes usados no están particularmente limitados, siempre y cuando sean disolventes que no inhiban la

reacción y puedan disolver los materiales de partida en cierta medida. Los disolventes incluyen disolventes de alcohol, disolventes de éster, disolventes de éter y disolventes acuosos. Se prefieren disolventes de alcohol y disolventes acuosos, y se prefieren más etanol o agua.

5 Los reactivos usados incluyen paladio-carbono, hidróxido de paladio-carbono, cloruro de níquel, cloruro de estaño, borohidruro sódico, polvo de hierro, estaño, cinc e hidrógeno. Se prefiere polvo de hierro o estaño.

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 10, preferentemente de 60 a 80 °C.

[Etapa D-1]

La etapa D-1 es una etapa de producción de un compuesto (4) a partir del compuesto (2).

10 Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-1, disolventes de alcohol y disolventes acuosos. Se prefieren disolventes de amida y se prefiere más N,N-dimetilformamida.

Los reactivos usados incluyen: agentes de cianación; y reactivos de cianuro metálico, tales como cianuro de aluminio. Se prefieren agentes de cianación, y se prefiere más cianuro sódico o cianuro potásico.

15 La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 10, preferentemente 60 a 80 °C.

[Etapa D-2]

La etapa D-2 es una etapa de reducción del compuesto (4) para producir el compuesto (5).

Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa D-1, Se prefieren los disolventes de alcohol o disolventes de éter, y se prefiere más metanol o tetrahidrofurano.

20 Los catalizadores usados incluyen catalizadores de metal de transición. Se prefiere cloruro de níquel o cloruro de cobalto. Los reactivos usados incluyen reactivos de boro. Se prefiere borohidruro sódico.

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los catalizadores, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 10, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

[Etapa A-4]

25 Una etapa de producción del grupo amino del compuesto (5) (etapa A-4) puede realizarse opcionalmente para preparar un compuesto (6).

Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-3, Se prefieren disolventes de alcohol o disolventes acuosos, y se prefiere más etanol o agua.

30 Los reactivos usados incluyen dicarbonato de di-*terc*-butilo, cloroformiato, haluro de ácido, anhídrido de ácido, cloruro de sulfonilo, bases inorgánicas, alcóxidos de metal alcalino, bases orgánicas y bases de metal alcalino. Se prefieren dicarbonato di-*terc*-butilo, bases inorgánicas o bases orgánicas, y se prefieren más dicarbonato de di-*terc*-butilo, hidróxido sódico o trietilamina. La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 10, preferentemente 0 °C a temperatura ambiente.

35 [Etapa A-5]

La etapa A-5 es una etapa de producción de un compuesto (7) a partir del compuesto (5) o (6) a través de desprotección del grupo protector.

Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-3, Se prefieren disolventes de éter o disolventes de éster, y se prefiere más dioxano o acetato de etilo.

40 Son reactivos usados ácidos inorgánicos, bases orgánicas o ácidos orgánicos. Se prefieren más ácido clorhídrico, ácido acético o ácido trifluoroacético.

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los materiales secundarios, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 10, preferentemente 0 °C a temperatura ambiente.

[Etapa A-6]

45 La etapa A-6 es una etapa de protección del grupo amino del compuesto (7) para producir un compuesto (8). Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-3, Se prefieren disolventes de alcohol disolventes acuosos, y se prefieren más etanol o agua.

Los reactivos usados incluyen los mismos que los de la etapa A-4, Se prefieren dicarbonato de di-*terc*-butilo, bases inorgánicas o bases orgánicas y se prefieren más dicarbonato de di-*terc*-butilo, hidróxido sódico o trietilamina.

50 La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 10, preferentemente 0 °C a temperatura ambiente.

[Etapa A-7]

La etapa A-7 es una etapa de alquilación del compuesto (8) para producir un compuesto (9). Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-1, Se prefieren disolventes de éter. Los materiales secundarios usados incluyen haluro de alquilo.

55 Los reactivos usados incluyen los mismos que en la etapa A-1, Se prefiere hidruro sódico.

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los materiales secundarios, los reactivos, etc., y es normalmente de -78 °C a temperatura ambiente, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

[Etapa A-8]

- 5 Después de la etapa A-7, puede realizarse opcionalmente la etapa A-8 La etapa A-8 es una etapa de alquilación del compuesto (9) para producir un compuesto (10).
Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-1, Se prefieren disolventes de éter o disolventes de amida. Los materiales secundarios usados incluyen haluro de alquilo.
- 10 Los reactivos usados incluyen los mismos que los de la etapa A-1, Se prefiere carbonato sódico o carbonato potásico. La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los materiales secundarios, los reactivos, etc., y es normalmente de -78 °C a temperatura ambiente, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

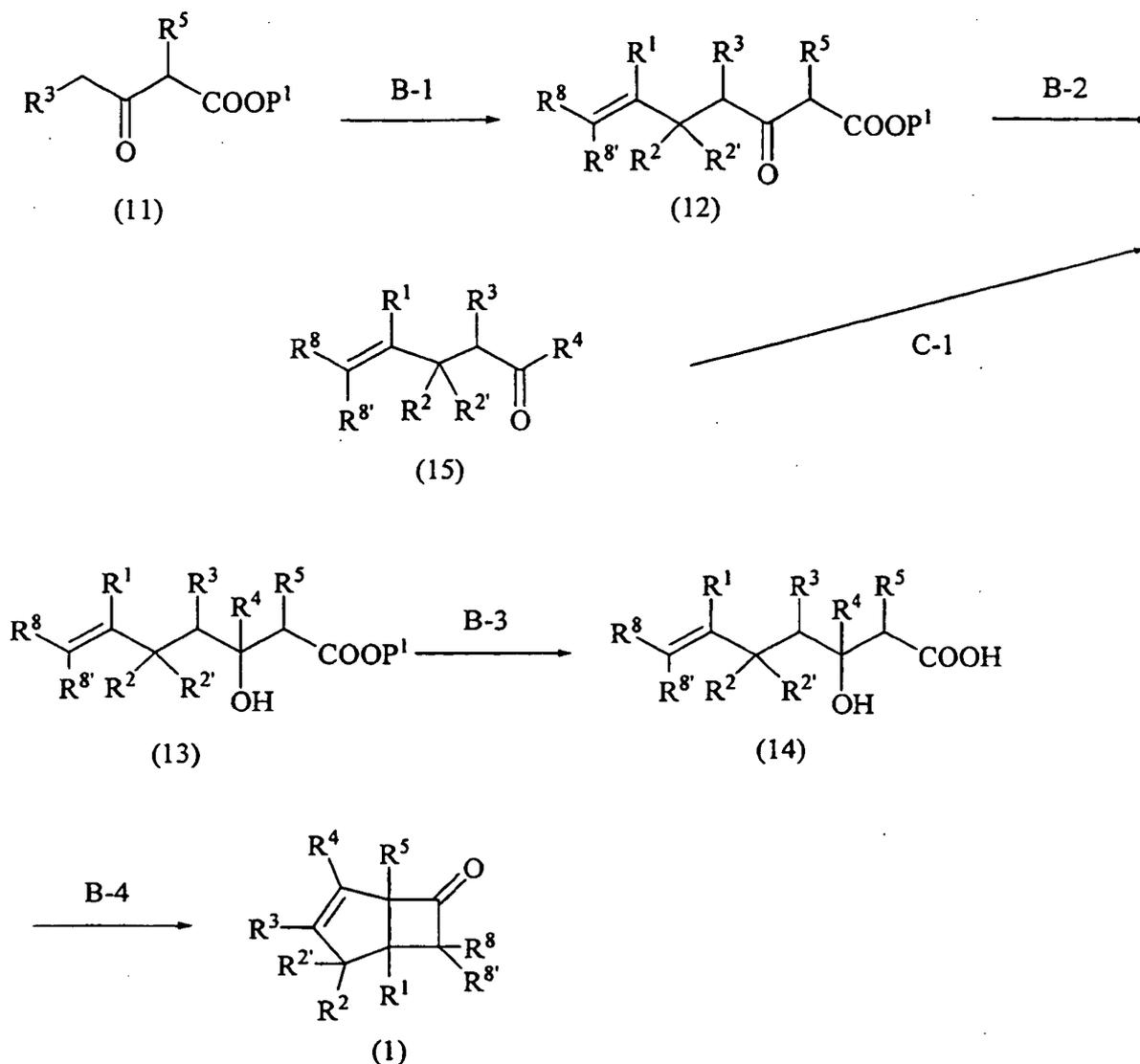
[Etapa A-9]

- 15 La etapa A-9 es una etapa de producción del compuesto representado por la fórmula general (I) a partir del compuesto (9) a través de desprotección del grupo protector.
Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-3, Se prefieren los disolventes de éter o disolventes de éster y se prefiere más dioxano o acetato de etilo.
Los reactivos usados incluyen los mismos que los de la etapa A-4, Se prefiere ácido clorhídrico, ácido acético o ácido trifluoroacético.
- 20 La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los materiales secundarios, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 10, preferentemente 0 °C a temperatura ambiente.

El compuesto (1) obtenidos por los procedimientos de producción también pueden producirse, por ejemplo, por un procedimiento B, C o E que se muestra a continuación. El procedimiento B consiste en las etapas B-1, B-2, B-3 y B-4, El procedimiento C consiste en las etapas C-1, B-3 y B-4,

25

[Procedimientos B y C]



en las que R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{8'} y P¹ son como se han definido anteriormente.

[Etapa B-1]

- 5 La etapa B-1 es una etapa de producción de un compuesto (12) a partir de un compuesto (11) a través de reacción de sustitución. Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-1. Se prefieren los disolventes de éter. Los materiales secundarios usados incluyen haluro de alilo y haluro de crotilo. Se prefiere bromuro de alilo o cloruro de crotilo. Los reactivos usados incluyen los mismos que los de la etapa A-1. Se prefiere hidruro sódico o butillitio. La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los materiales secundarios, los reactivos, etc., y es normalmente de -78 °C a temperatura ambiente, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.
- 10

[Etapa B-2]

- 15 La etapa B-2 es una etapa de producción de un compuesto (13) a partir del compuesto (12) a través de una reacción de reducción. Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-1, disolventes de alcohol y disolventes acuosos. Se prefieren disolventes de éter, disolventes de alcohol o disolventes mixtos de los mismos y se prefiere más tetrahidrofurano-metanol. Los reactivos usados incluyen reactivos de borohidruro. Se prefiere borohidruro sódico. La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 100 °C, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.
- 20

[Etapa C-1]

La etapa C-1 es una etapa de producción del compuesto (13) a partir de un compuesto (15) a través de una reacción de acoplamiento. Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-1 y derivados de ácido bórico. Se prefieren disolventes de éter o derivados de ácido bórico y se prefieren más tetrahidrofurano, éter dimetilico o borato de trimetilo.

Los materiales secundarios usados incluyen alquilo α -halogenoacetato. Se prefiere bromoacetato de alquilo y se prefiere más bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo o bromoacetato de *tert*-butilo. Los reactivos usados incluyen cinc.

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los materiales secundarios, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 100 °C, preferentemente 60 a 80 °C.

[Etapa B-3]

La etapa B-3 es una etapa de hidrolización del compuesto (13) para producir un compuesto (14).

Los disolventes usados no están particularmente limitados, siempre y cuando sean disolventes que no inhiban la reacción y puedan disolver el material de partida en cierto grado. Los disolventes incluyen disolventes aromáticos, disolventes de éter, disolventes hidrocarburo halogenado, disolventes de nitrilo, disolventes de amida, disolventes sulfóxido, disolventes de alcohol y disolventes acuosos. Se prefieren disolventes de alcohol, disolventes acuosos o disolventes mixtos de los mismos y se prefiere más metanol-agua. Los reactivos usados incluyen bases inorgánicas.

Se prefiere hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio. La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 100 °C, preferentemente 0 °C a temperatura ambiente.

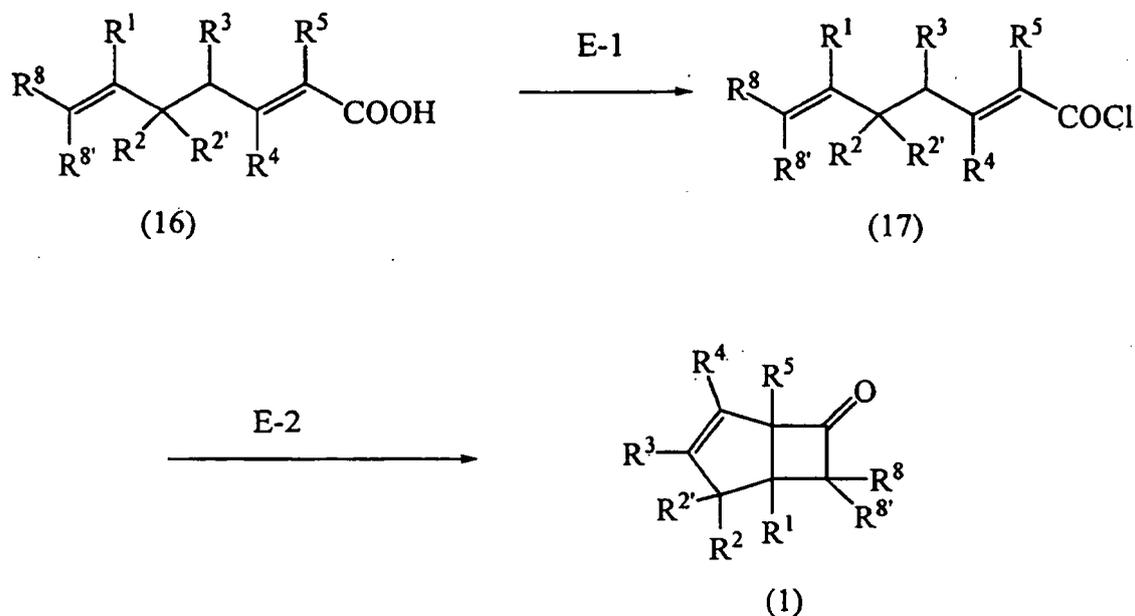
[Etapa B-4]

La etapa B-4 es una etapa de ciclación del compuesto (14) a través de tratamiento alcalino para producir el compuesto (1). Los disolventes usados no están particularmente limitados, siempre y cuando sean disolventes que no inhiban la reacción y puedan disolver el material de partida en cierto grado. Los disolventes incluyen disolventes aromáticos, disolventes de éter, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes de nitrilo, ácidos y anhídridos de ácidos. Se prefieren ácidos o anhídridos de ácidos, y se prefiere más ácido acético o anhídrido acético.

Los reactivos usados incluyen sales de metal alcalino. Se prefiere acetato potásico.

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 150 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 140 °C.

[Procedimiento E]



en la que R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R^{8'} son como se han definido anteriormente.

[Etapa E-1]

La etapa E-1 es una etapa de producción de un compuesto (17) a partir de un compuesto (16).

Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-1 y disolventes de hidrocarburo. Se prefieren

disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados o disolventes de hidrocarburo, se prefiere más tolueno. Los reactivos usados incluyen cloruro de oxalilo y cloruro de tionilo. Se prefiere cloruro de oxalilo. La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 150 °C, preferentemente temperatura ambiente a 120 °C.

5 [Etapa E-2]

La etapa E-2 es una etapa de producción del compuesto (1) a partir del compuesto (17).

Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa E-1, Se prefieren disolventes aromáticos, disolventes hidrocarburo halogenados o disolventes de hidrocarburo, y se prefiere más tolueno. Los reactivos usados incluyen bases orgánicas. Se prefiere trietilamina.

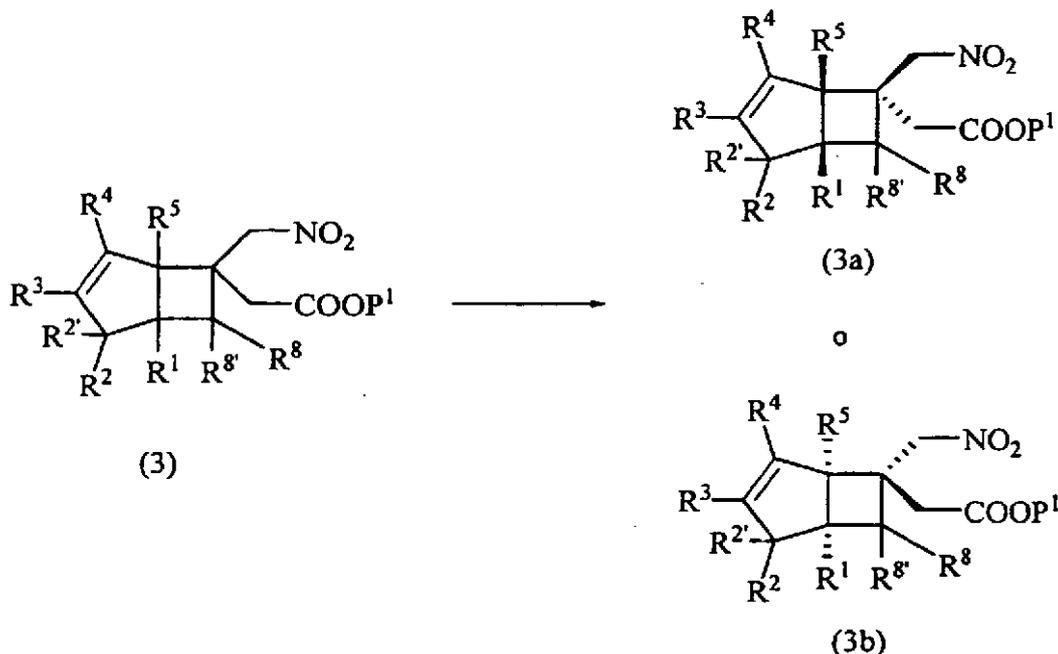
10 La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 150 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 120 °C.

El compuesto representado por la fórmula general (Ia) o (Ib) es un isómero óptico del compuesto representado por la fórmula general (I) y se produce por el procedimiento A más, por ejemplo, un procedimiento F, G, o H que se muestra más adelante.

15 [Procedimiento F]

El procedimiento F es un procedimiento de realizar, después de la etapa A-2 en el procedimiento A, resolución óptica para producir los isómeros ópticos (3a) y (3b) del compuesto (3). A partir del isómero óptico (3a) o (3b), el compuesto representado por la fórmula general (Ia) o (Ib) se produce a través de las etapas A-3 a A-5 o las etapas A-3 a A-9,

20 [Procedimiento F]



en la que $R^1, R^2, R^2', R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^8'$ y P^1 son como se han definido anteriormente.

25 Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-1, disolventes hidrocarburo, disolventes alcohol y disolventes mixtos de disolventes de hidrocarburo y disolventes de alcohol. Se prefiere hexano-isopropanol o hexano-etanol.

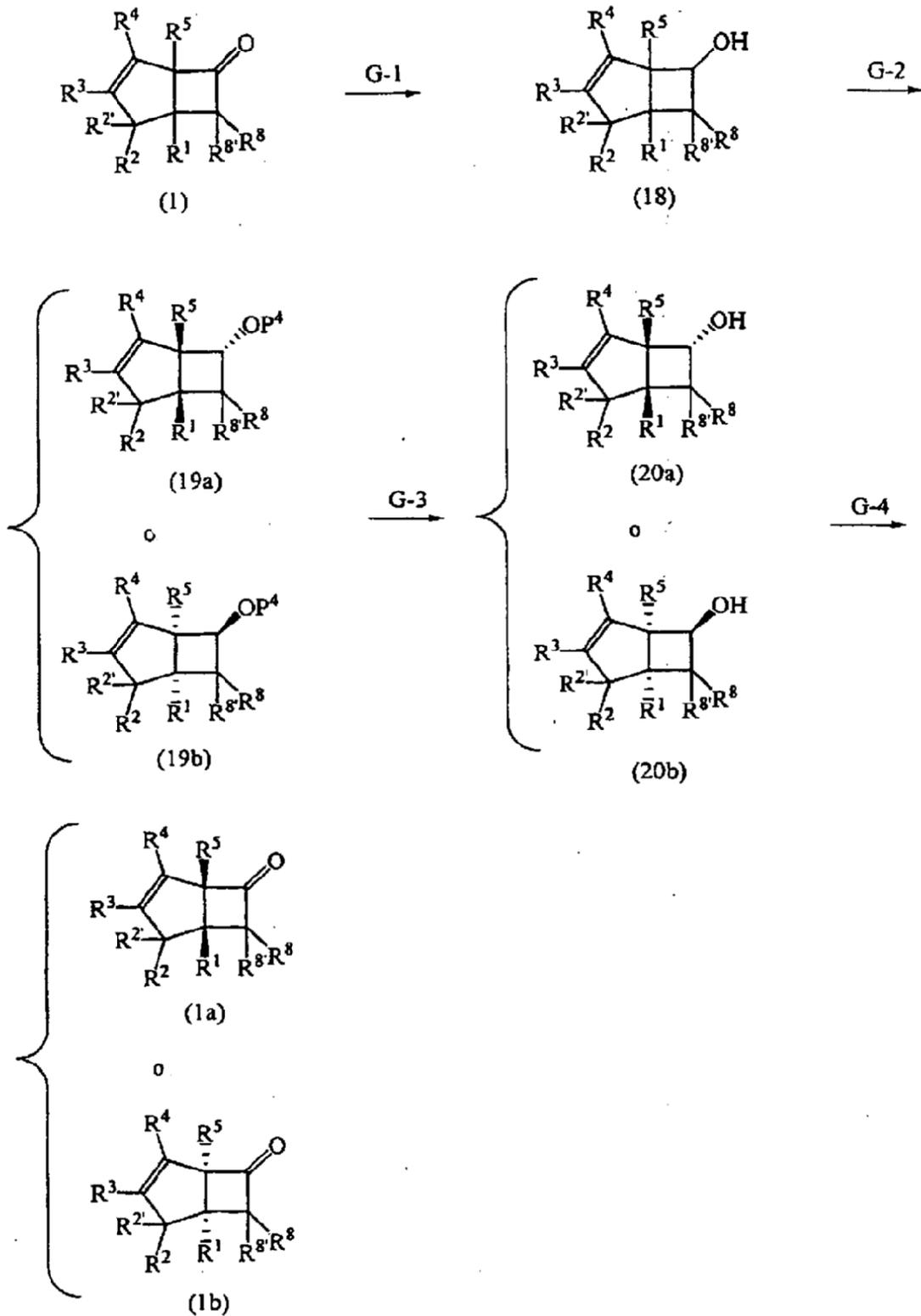
La columna usada en la resolución óptica no está particularmente limitada, siempre y cuando sea una columna quiral que permita la resolución óptica. La columna es preferentemente CHIRALPAK (marca registrada) AD-H o CHIRALPAK (marca registrada) IC, fabricadas por Daicel Chemical Industries, Ltd. La temperatura usada es normalmente de 0 a 40 °C, preferentemente de 20 a 40 °C.

30 Después de que se complete la reacción, el eluyente (disolvente) se retira por destilación para obtener el compuesto de interés de la reacción presente.

El compuesto representado por la fórmula general (Ia) o (Ib) se produce sometiendo el compuesto (1) a resolución óptica como se muestra más adelante y después se realizan las mismas etapas que las de los procedimientos A.

5 EL procedimiento G es un procedimiento de realizar, antes de la etapa A-1 en el procedimiento A, resolución óptica para producir los isómeros ópticos (1a) y (1b) del compuesto (1). A partir del isómero óptico (1a) o (1b), el compuesto representado por la fórmula general (Ia) o (Ib) se produce a través de las etapas A-1 a A-5 o las etapas A-1 a A-9,

[Procedimiento G]



en las que $R^1, R^2, R^2', R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^8 son como se han definido anteriormente; y P^4 representa un grupo protector para un grupo hidroxilo.

5 P^4 no está particularmente limitado, siempre y cuando se use generalmente como grupo protector para grupos hidroxilo. Los ejemplos del mismo incluyen grupos trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, metoximetilo, 2-

metoxietoximetilo, tetrahidropirano, bencilo, p-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, tritilo, formilo, acetilo, *tert*-butoxicarbonilo, 2-yodoetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-propeniloxicarbonilo, 2-cloro-2-propeniloxicarbonilo, 3-metoxi-carbonil-2-propeniloxicarbonilo, 2-metil-2-propeniloxicarbonilo, 2-buteniloxicarbonilo, cinnamiloxicarbonilo, benciloxiicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo y p-nitrobenciloxicarbonilo.

[Etapa G-1]

La etapa G-1 es una etapa de reducción del compuesto (1) para producir un compuesto (18). Los disolventes usados no están particularmente limitados, siempre y cuando sean disolventes que no inhiban la reacción y puedan disolver el material de partida en cierto grado. Los disolventes incluyen disolventes aromáticos, disolventes de éter, disolventes de éster, disolventes de hidrocarburo halogenado, disolventes de nitrilo, disolventes de amida, disolventes de sulfóxido y disolventes de hidrocarburo. Se prefieren disolventes aromáticos, disolventes de hidrocarburo halogenado o disolventes de hidrocarburo, y se prefiere más tetrahidrofurano. Los reactivos usados incluyen reactivos de boro y reactivos de aluminio. Se prefiere hidruro de trimetoxialuminio. La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de -78 °C a temperatura ambiente, preferentemente de -78 a 0 °C.

[Etapa G-2]

La etapa G-2 es un procedimiento de realización de resolución óptica del compuesto (18) usando una enzima, tal como lipasa para obtener un compuesto (19a) o (19b).

Los disolventes usados no están particularmente limitados, siempre y cuando sean disolventes que no inhiban la reacción y puedan disolver el material de partida en cierto grado. Los disolventes incluyen disolventes aromáticos, disolventes de éter, disolventes de éster, disolventes de hidrocarburo halogenado, disolventes de nitrilo, disolventes de amida, disolventes de sulfóxido y disolventes de hidrocarburo. Se prefieren disolventes aromáticos, disolventes de hidrocarburo halogenado o disolventes de hidrocarburo, y se prefiere más hexano. Los reactivos usados incluyen reactivos de éster. Se prefieren vinil ésteres y se prefiere más acetato de vinilo. La enzima usada incluye *Candida antarctica lipase*, *Pseudomonas fluorescens lipase*, *Pseudomonas cepacia lipase*, *porcine pancreatic lipase*, *porcine liver esterase* y *Candida rugosa lipase*.

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, la enzima, etc., y es normalmente de 0 a 150 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 40 °C.

Además, en la etapa G-2, el compuesto (18) también puede convertirse, usando un auxiliar quiral adecuado, en diastereómeros, que después se someten a resolución mediante un procedimiento adecuado, tal como recristalización, destilación y cromatografía en columna. La resolución puede realizarse mediante un procedimiento descrito en, por ejemplo, *Experimental Chemistry 18, Reaction of Organic Compound -(II)-*, primer volumen (Nov. 25, 1957, publicado Maruzen Co. Ltd., ed. mediante la Chemical Society of Japan), p. 503-556. Más específicamente, el compuesto (18) se hace reaccionar con un reactivo de ácido carboxílico, tal como anhídrido ftálico y puede realizarse resolución de la mezcla resultante de los derivados de ácido carboxílico (19a) y (19b) mediante recristalización o similar, usando fenetilamina, quinina, cinchonidina, metilbencilamina, naftiletilamina o similares.

[Etapa G-3]

La etapa G-3 es un procedimiento de hidrólisis del compuesto (19a) o (19b) para sintetizar un compuesto (20a) o (20b). Los disolventes usados no están particularmente limitados, siempre y cuando sean disolventes que no inhiban la reacción y puedan disolver el material de partida en cierto grado. Los disolventes incluyen disolventes aromáticos, disolventes de éter, disolventes de éster, disolventes de hidrocarburo halogenado, disolventes de nitrilo, disolventes de amida, disolventes de sulfóxido, disolventes de hidrocarburo, disolventes del alcohol, disolventes acuosos y disolventes mixtos de los mismos. Se prefieren disolventes de éter, disolventes de alcohol, disolventes acuosos o disolventes mixtos de los mismos, y se prefieren más metanol, etanol o agua.

Los reactivos usados incluyen bases inorgánicas. Se prefiere carbonato potásico, hidróxido sódico o hidróxido potásico. La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 60 °C, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

[Etapa G-4]

La etapa G-4 es un proceso de oxidación del compuesto (20a) o (20b) para sintetizar el compuesto (1a) o (1b). Los disolventes usados no están particularmente limitados, siempre y cuando sean disolventes que no inhiban la reacción y puedan disolver el material de partida en cierto grado. Los disolventes incluyen disolventes aromáticos, disolventes de éter, disolventes de éster, disolventes de hidrocarburo halogenado, disolventes de nitrilo, disolventes de amida, disolventes de sulfóxido y disolventes de hidrocarburo. Se prefieren hidrocarburos halogenados y se prefiere más diclorometano.

Los reactivos usados incluyen cloruro de ácido. Se prefiere cloruro de oxalilo.

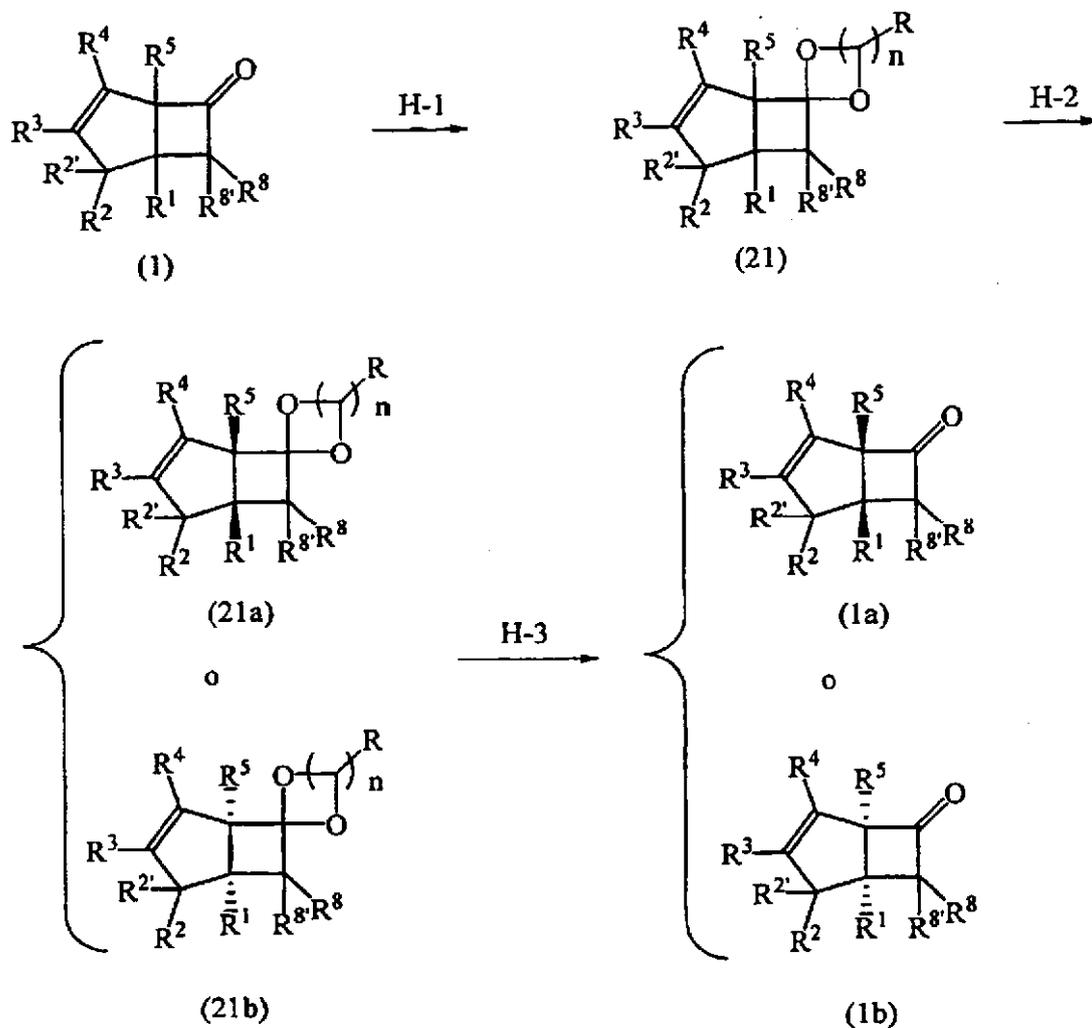
La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de -78 °C a temperatura ambiente, preferentemente de -78 a 0 °C.

[Procedimiento H]

El procedimiento H es un procedimiento de realización, antes de la etapa A-1 en el procedimiento A, resolución óptica para producir el compuesto (1a) o (1b) en forma de un isómero óptico del compuesto (1). A partir del compuesto (1a) o (1b), el compuesto representado por la fórmula general (1a) o (1b) se produce a través de las etapas A-1 a A-5 o las etapas A-1 a A-9,

5

[Procedimiento H]



[Etapa H-1]

La etapa H-1 es una etapa de producción de un compuesto (21) a partir del compuesto (1).

- 10 Los disolventes usados no están particularmente limitados, siempre y cuando sean disolventes que no inhiban la reacción y puedan disolver el material de partida en cierto grado. Los disolventes incluyen disolventes aromáticos, disolventes de éter, disolventes de éster, disolventes de hidrocarburo halogenado, disolventes de nitrilo, disolventes de amida, disolventes de sulfóxido y disolventes de hidrocarburo. Se prefieren disolventes aromáticos, disolventes de hidrocarburo halogenado o disolventes de hidrocarburo, y se prefiere más benceno o tolueno. Los reactivos usados incluyen etanodiol y propanodiol. Se prefiere hidrobenczoína.

- 15 La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de -78 °C a las condiciones de reflujo, preferentemente de 60 °C a las condiciones de reflujo.

[Etapa H-2]

- 20 La etapa H-2 es una etapa de someter el compuesto (21) a resolución óptica para producir un compuesto (21a) o (21b).

Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-1, disolventes de hidrocarburo, disolventes del alcohol y disolventes mixtos de disolventes de hidrocarburo y disolventes de alcohol. Se prefiere hexano-isopropanol

o hexano-etanol. La columna usada en la resolución óptica incluye la misma que las del procedimiento F. La temperatura usada es normalmente de 0 a 40 °C, preferentemente de 20 a 40 °C.

Después de que se complete la reacción, el eluyente (disolvente) se retira por destilación para obtener el compuesto de interés de la reacción presente.

5 [Etapa H-3]

La etapa H-3 es una etapa de síntesis del compuesto (1a) o (1b) a partir del compuesto (21a) o (21b). Los disolventes usados no están particularmente limitados, siempre y cuando sean disolventes que no inhiban la reacción y puedan disolver el material de partida en cierto grado. Los disolventes incluyen disolventes aromáticos, disolventes de éter, disolventes de éster, disolventes de hidrocarburo halogenado, disolventes de nitrilo, disolventes de amida, disolventes de sulfóxido, disolventes de hidrocarburo, disolventes de cetona y disolventes acuosos. Se prefieren disolventes de cetona o disolventes acuosos y se prefieren más acetona o agua. Los reactivos usados incluyen catalizadores de ácido, por ejemplo, ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido toluenosulfónico y ácido canforsulfónico.

La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 100 °C, preferentemente de 60 a 100 °C.

El compuesto representado por la fórmula general (I), (1a), o (1b), obtenido por los procedimiento, o la sal farmacológicamente aceptable del mismo muestra actividad como ligando $\alpha_2\delta$ y afinidad por la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio dependiente de voltaje y es útil como principio activo en una composición farmacéutica usada para tratar y/o prevenir el dolor, trastornos que implican al sistema nervioso central, y otros trastornos.

20 Ejemplos de dolor incluyen dolor agudo, dolor crónico, dolor causado por lesión periférica y de tejido blando, neuralgia post-herpética, neuralgia occipital, neuralgia del trigémino, neuralgia del mielómero o intercostal, dolor central, dolor neuropático, migraña, dolor asociado con osteoartritis o reumatismo articular, dolor asociado con contusión, torcedura, o traumatismo, espondilalgia, dolor causado por lesión en la médula espinal o tronco encefálico, dolor en la zona lumbar, neuralgia ciática, dolor de muelas, síndrome de dolor miofascial, dolor por episiotomía, dolor por gota, dolor causado por quemadura, dolor cardiaco, dolor muscular, dolor ocular, dolor inflamatorio, dolor orofacial, dolor abdominal, dolor asociado con dismenorrea, dolor de parto, o endometriosis, somatalgia, dolor asociado con lesión nerviosa o radicular, dolor asociado con amputación, tic doloroso, neuroma, o angiitis, dolor causado por neuropatía diabética (o dolor neuropático periférico diabético), dolor causado por neuropatía inducida por quimioterapia, neuralgia facial atípica, dolor neuropático en la zona lumbar, neuralgia asociada con VIH, neuralgia asociada con SIDA, hiperalgesia, dolor urente, dolor repentino, dolor causado por quimioterapia, neuralgia occipital, dolor psicogénico, dolor asociado con cálculos biliares, dolor neuropático o no neuropático asociado con cáncer, dolor del miembro fantasma, dolor abdominal funcional, cefalea, cefalea por tensión aguda o crónica, cefalea sinusal, cefalea en racimos, dolor de la articulación temporomandibular, dolor del seno maxilar, dolor causado por espondilartrosis anquilosante, dolor postoperatorio, dolor cicatrizal, dolor no neuropático crónico, dolor atribuido a hiperlipidemia, dolor fibromuscular, y fibromialgia.

40 Ejemplos de trastornos que implican al sistema nervioso central incluyen episodio de desmayo, epilepsia (particularmente, epilepsia parcial, convulsiones parciales en el adulto, y convulsiones parciales en pacientes de epilepsia), asfixia, anoxia general, hipoxia, lesión de la médula espinal, lesión cerebral por traumatismo, lesión craneal, isquemia cerebral, convulsiones, angiopatía cerebral, síncope neurocardiogénico, síncope neurogénico, hipersensibilidad del seno carotídeo, síndrome neurovascular, arritmia, trastorno anímico (por ejemplo, depresión), depresión resistente a tratamiento, trastorno afectivo estacional, depresión infantil, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, sofocos, trastorno bipolar, depresión maniaca, trastorno de la conducta, trastorno de conducta perturbadora, trastorno físico relacionado con estrés, trastornos de ansiedad, trastorno de personalidad límite, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico inducido por sustancias, ansiedad asociada con psicosis, trastorno anímico psicótico, trastorno anímico asociado con esquizofrenia, trastorno del comportamiento asociado con retraso mental, insomnio (por ejemplo, insomnio primario, insomnio secundario, e insomnio transitorio), noctambulismo, privación de sueño, trastorno del sueño REM, apnea del sueño, hipersomnio, parasomnio, trastorno del ciclo sueño-vigilia, desacomodación horaria, narcolepsia, y trastorno de ansiedad generalizada.

50 Ejemplos de otros trastornos incluyen enfermedad respiratoria obstructiva crónica, bronco-neumonía, bronquitis crónica, fibrosis quística, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, broncoespasmo, tos, pertussis, alergia, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, urticaria, prurito, prurito asociado con hemodiálisis, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, osteoartritis, lesión del cartilago, reumatismo articular, artritis psoriásica, asma, quemadura solar, hipersensibilidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, delirio, demencia, mala memoria, autismo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de Reiter, síndrome de Down, síndrome de Sjogren, hipertensión, hematopoyesis, neuroma postoperatorio, hipertrofia prostática benigna, enfermedad periodontal, hemorroides, fisura anal, infertilidad, distrofia simpática refleja, hepatitis, vasodilatación, enfermedad fibrosante, enfermedad del colágeno, angina pectoral, migraña, enfermedad de Raynaud, síndrome del ojo seco, conjuntivitis, conjuntivitis primaveral, vitreo-retinopatía proliferativa, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno generalizado del desarrollo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, encefalopatía por VIH, trastorno disociativo, trastorno alimentario, colitis ulcerosa,

enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, pancreatitis crónica, síndrome de fatiga crónica, síndrome de muerte súbita en bebés, vejiga hiperactiva, cistitis crónica, cistitis inducida por quimioterapia, trastorno motor primario, aquinesia, disquinesia, calambres, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, parálisis, trastorno motor extrapiramidal, síndrome de las piernas inquietas, síndrome de mastalgia, cinetosis, lupus eritematoso, inmunodeficiencia, trastorno inflamatorio gastrointestinal, gastritis, proctitis, úlcera gastroduodenal, úlcera péptica, dispepsia, emesis, cáncer de mama, cáncer gástrico, linfoma gástrico, ganglioneuroblastoma, y cáncer microcítico.

Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I), (Ia), o (Ib), o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, cuando se administra a mamíferos (por ejemplo, seres humanos, caballos, vacas, o cerdos, preferentemente seres humanos), se administra de forma sistémica o local a través de una vía oral o parenteral.

La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse en una forma apropiada seleccionada de acuerdo con el procedimiento de administración, por procedimientos de preparación de diversas preparaciones habitualmente usadas.

La forma de la composición farmacéutica para administración oral incluye comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, y elixires. La composición farmacéutica en dicha forma se prepara de acuerdo con un procedimiento convencional seleccionando apropiadamente, de acuerdo con las necesidades, aditivos entre excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes de hinchamiento, auxiliares de hinchamiento, agentes de recubrimiento, plastificantes, estabilizantes, antisépticos, antioxidantes, agentes colorantes, solubilizantes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, conservantes, tampones, diluyentes, agentes humectantes, etc. habitualmente usados.

La forma de la composición farmacéutica para administración parenteral incluye inyecciones, pomadas, geles, cremas, emplastos, parches, aerosoles, pulverizadores, colirios, gotas nasales, supositorios, e inhalantes. La composición farmacéutica en dicha forma se prepara de acuerdo con un procedimiento convencional seleccionando apropiadamente, de acuerdo con las necesidades, aditivos entre estabilizantes, antisépticos, solubilizantes, humectantes, conservantes, antioxidantes, aromas, agentes gelificantes, agentes neutralizantes, tampones, agentes de tonicidad, tensioactivos, agentes colorantes, agentes tamponantes, espesantes, agentes humectantes, cargas, promotores de la absorción, agentes de suspensión, aglutinantes, etc. habitualmente usados.

La dosis del compuesto representado por la fórmula general (I), (Ia), o (Ib) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo difiere dependiendo de los síntomas, la edad, peso corporal, etc., y es, para administración oral, de 1 a 2000 mg, preferentemente de 10 a 600 mg (en términos de la cantidad del compuesto) por dosis que se administra de una a varias veces al día a un adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg) y, para administración parenteral, de 0,1 a 1000 mg, preferentemente de 1 a 300 mg (en términos de la cantidad del compuesto) por dosis que se administra de una a varias veces al día a un adulto.

Ejemplos (** representa ejemplos de Referencia)

(Ejemplo 1) ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 1)

(1-a) ácido (2E)-hepta-2,6-dienoico

Se disolvieron 4-pentenal (4,45 g, 51,4 mmol) y ácido malónico (6,41 g, 61,6 mmol) en piridina (9,9 ml). A la solución se le añadió piperidina (1,9 ml) y después la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo destiló a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (399,9 Pa, 110-116 °C, 3,27 g, 50%).

(1-b) (±)-(1S,5R)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (10 ml) a una solución en tolueno (60 ml) de ácido (2E)-hepta-2,6-dienoico (3,27 g, 25,9 mmol) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó durante 20 minutos, después se retiró del baño de agua enfriada con hielo y se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 50 minutos, la solución de reacción se agitó durante 1 hora con calentamiento a reflujo. La solución se dejó enfriar y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió más cantidad de tolueno y el disolvente se retiró de nuevo por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml) y esta solución se añadió gota a gota durante 1 hora a una solución en tolueno (20 ml) de trietilamina (9,19 g, 91 mmol) calentada de antemano a 90 °C. Después de que se complete la adición gota a gota, la mezcla se calentó adicionalmente con agitación durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, después se diluyó con salmuera saturada y agua, y se filtró a través de Celite. El filtrado se separó en fases orgánica y acuosa. Después, la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, después se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Este filtrado se añadió a una solución de reacción preparada de antemano a partir de una solución en dimetoxietano (20 ml) de dimetoxifosforilacetato de *terc*-butilo (5,98 g, 25,9 mmol) e hidruro sódico (>65% oleoso, 986,7 mg, 25,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. En la solución de reacción, se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, solución salina

saturada y agua en este orden, y la solución de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (1,73 g, 32%, mezcla E/Z).

5 (1-c) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (1,73 g, 8,39 mmol) en nitrometano (10 ml). A la solución se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,3 ml, 8,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó con agitación de 50 a 60 °C durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se diluyó con ácido clorhídrico 1 N y una solución salina saturada, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (1,98 g, 89%).

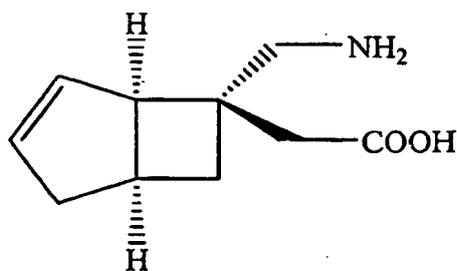
(1-d) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(Aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (1,98 g, 7,41 mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml). A la solución se le añadieron polvo de hierro (2,07 g, 37,0 mmol) y cloruro de amonio (392,7 mg, 7,41 mmol) y la mezcla se agitó durante 4,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y acetato de etilo y el material insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,99 g, este compuesto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificarse).

(1-e) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

Una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (10 ml) se añadió a (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (0,99 g, 4,17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió mediante la adición de diclorometano. Después, a la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración. El polvo obtenido se lavó con diclorometano y después se secó a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (211,6 mg, 35%).

30 **(Ejemplo 2) Ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 1, forma ópticamente activa)**



(2-a) Resolución de (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

Se resolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (154 g, 576 mmol) usando Chiralpak AD-H (n-hex:EtOH = 95:5, 1,0 ml/min, 40 °C) fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. para obtener respectivamente 65,5 g de un pico 1 (tiempo de retención: 5,1 min) y 64,8 g de un pico 2 (tiempo de retención: 6,5 min).

(2-b) [(1R,5S,6S)-6-(Aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

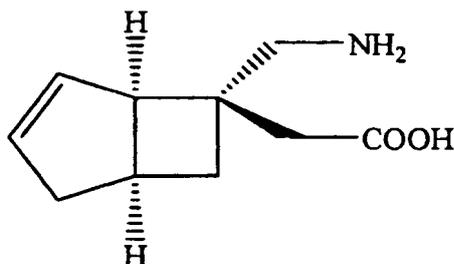
Se disolvió [(1R,5S,6S)-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (pico 2, 20,7 g, 77,4 mmol) en etanol (200 ml) y agua (100 ml). A la solución se le añadieron polvo de hierro (34,69 g, 619,5 mmol) y cloruro de amonio (2,09 g, 38,72 mmol) y la mezcla se agitó durante 6,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo, y el material insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener una mezcla del compuesto de interés y del material de partida a aproximadamente una proporción 1:1 (20,18 g, estimado por RMN ¹H). Esta mezcla se disolvió de nuevo en etanol (200 ml) y agua (100 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (40,36 g, 720,7 mmol) y cloruro de amonio (4,18 g, 78,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 9 horas con calentamiento a reflujo

mientras se le añadía más cantidad de polvo de hierro (32,73 g, 584,5 mmol) en tres porciones. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo y el material insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (17,53 g, 95%).

(2-c) Ácido (-)-[(1R,5S,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

Se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (200 ml) a [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (17,53 g, 7,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano. A la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración, después se lavó con diclorometano y después se secó para obtener un polvo de color blanco A (6,85 g). El disolvente se retiró del filtrado a presión reducida. Después, al residuo se le añadió de nuevo una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se suspendió en diclorometano. Al residuo, se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración, después se lavó con diclorometano y después se secó para obtener un polvo de color blanco B (2,48 g). Este polvo de color blanco B se combinó con el polvo de color blanco A obtenido anteriormente y se lavó con etanol y acetato de etilo para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (7,39 g, 55%).

(Ejemplo 3) Ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 1, forma ópticamente activa que difiere del procedimiento de producción del Ejemplo 2)



(3-a) [(1R,5S,6S)-6-(*tert*-butoxicarbonilaminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

Se disolvió [(1R,5S,6S)-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (pico 2, 30 g, 0,11 mol) en etanol (300 ml) y agua (100 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (18,8 g, 0,34 mol) y cloruro de amonio (3,6 g, 67,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas en un baño de aceite a 80 °C.

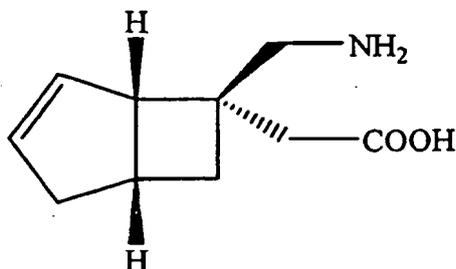
Puesto que permanece la forma nitro del material de partida, se le añadió polvo de hierro (18,8 g, 0,34 mol) y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 80 °C. Después de 3 horas, se le añadió polvo de hierro (18,8 g, 0,34 mol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 4 horas en un baño de aceite a 80 °C y después se dejó durante una noche. Se le añadió polvo de hierro (18,8 g, 0,34 mol) y la mezcla se agitó durante 2 horas en un baño de aceite a 80 °C. Aunque se le añadió más cantidad de polvo de hierro (18,8 g, 0,34 mol), la mezcla se volvió difícil de agitar. Por lo tanto, la reacción se finalizó. La mezcla se dejó enfriar y después se filtró el material insoluble. Al filtrado se le añadieron (Boc)₂O (36,7 g, 0,17 mol) y trietilamina (46,9 ml, 0,34 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente orgánico se retiró por destilación a presión reducida, seguido de la extracción con acetato de etilo de la fase acuosa restante. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico, agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de un aceite incoloro (30,8 g).

(3-b) Ácido (-)-[(1R,5S,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

Una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (500 ml) se añadió a una solución en acetato de etilo (150 ml) de [(1R,5S,6S)-6-(*tert*-butoxicarbonilaminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (76,9 g, 0,23 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, el polvo depositado se recogió por filtración y se secó. Puesto que el éster *tert*-butílico parcial no se había eliminado, el polvo obtenido se suspendió de nuevo en una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (300 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se dejó durante una noche. El polvo depositado se recogió por filtración y se secó para obtener el clorhidrato del compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (43,2 g). A una suspensión en cloruro de metileno (800 ml) del clorhidrato obtenido, se le añadió gota a gota trietilamina (27,7 ml, 0,198 mol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas y después se dejó reposar durante una noche. Después, el polvo resultante se recogió por filtración y se lavó con un disolvente mixto de metanol-acetato de etilo para obtener

el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (25,6 g).

(Ejemplo 4) ácido [(1S,5R,6R)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 1, forma ópticamente activa que difiere en configuración de la del Ejemplo 2)



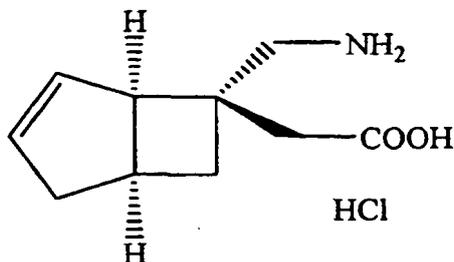
5 (4-a) [(1S,5R,6R)-6-(Aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

Se disolvió [(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (pico 1, 21,6 g, 80,8 mmol) en etanol (200 ml) y agua (100 ml). A la solución se le añadieron polvo de hierro (45,1 g, 80,8 mmol) y cloruro de amonio (2,59 g, 48,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 5,5 horas con calentamiento a reflujo. Después, en la solución de reacción, se añadió más cantidad de polvo de hierro (9,0 g, 161 mmol) y la mezcla se agitó
10 adicionalmente durante 2 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo, y el material insoluble se filtró. Del filtrado, el disolvente orgánico se retiró por destilación a presión reducida, seguido de la extracción con acetato de etilo desde la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de
15 columna de amino para obtener el compuesto de interés en forma de un aceite de color amarillo pálido (5,5 g).

(4-b) Ácido [(1S,5R,6R)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

Una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (200 ml) se añadió a [(1S,5R,6R)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (17,4 g, 73,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, el polvo depositado se recogió por filtración para obtener el clorhidrato del compuesto de
20 interés en forma de un polvo de color blanco (15,6 g). A una suspensión en cloruro de metileno (300 ml) del clorhidrato obtenido, se le añadió gota a gota trietilamina (10,2 ml, 72,8 mol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después, de nuevo, el polvo resultante se recogió por filtración. El polvo obtenido se lavó con un disolvente mixto de etanol-acetato de etilo para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (8,43 g).

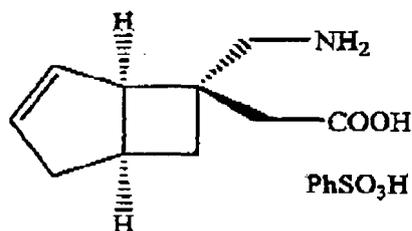
25 **(Ejemplo 5) Clorhidrato del ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 1, clorhidrato del compuesto del Ejemplo 2)**



(5-a) Clorhidrato del ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

Se añadieron agua (5 ml) y una solución 4 N de ácido clorhídrico-1,4-dioxano (22 ml) a ácido (1R,5S,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (320,2 mg, 1,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió 1,4-dioxano y la mezcla se calentó y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El polvo resultante se recogió por filtración. El polvo obtenido se lavó con 1,4-dioxano y después se secó para obtener el compuesto de interés en forma de un
30 polvo de color blanco (350,0 mg, 92%).

35

(Ejemplo 6) Bencenosulfonato del ácido [(1R,5S,5S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 1, bencenosulfonato del compuesto del Ejemplo 2)

5 Se disolvió ácido (1R,5S,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (152,2 g, 391 mmol) en 2-propanol (7,5 ml) y agua (2,6 ml). Después, a la solución se le añadió monohidrato del ácido bencenosulfónico (305,2 mg, 1,73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, seguido de deshidratación azeotrópica adicional con 2-propanol. Después, el residuo se lavó con 2-propanol para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (260,4 mg, 55%).

(Ejemplo 7) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 4)

(7-a) 4-Metil-3-hidroxihept-6-enoato de metilo

15 Se añadió hidruro sódico (>63% aceite, 1,64 g, 43,1 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de 3-oxopentanoato de metilo (5,10 g, 39,2 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó en este estado durante 10 minutos. En la solución de reacción, se añadió gota a gota n-butillitio (solución 1,66 M en hexano, 25,9 ml, 43,1 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 10 minutos en refrigeración con hielo. Después, se le añadió bromuro de alilo (5,18 g, 43,1 mmol) y la mezcla se agitó en este estado durante 30 minutos y después se agitaron adicionalmente durante una noche a temperatura ambiente. En la solución de reacción, se añadieron ácido clorhídrico 1 N y una solución salina saturada, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (100 ml). A la solución, se le añadió borohidruro sódico (1,89 g, 50 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó en este estado durante 1,5 horas. Se le añadió ácido clorhídrico 2 N (50 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se le añadió una solución salina saturada, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (5,72 g, 85%, mezcla de diastereómeros).

(7-b) Ácido 4-metil-3-hidroxihept-6-enoico

30 Se disolvió 4-metil-3-hidroxihept-6-enoato de metilo (5,72 g, 33,2 mmol) en un solución 2 N de hidróxido potásico-metanol (50 ml) y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. De la solución de reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. Después, al residuo se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase acuosa se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado en refrigeración con hielo, seguido de la extracción de nuevo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (2,21 g, 42%, mezcla de diastereómeros).

(7-c) (±)-(1S,5R)-3-Metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo

40 Se disolvió ácido 4-metil-3-hidroxihept-6-enoico (2,21 g, 13,9 mmol) en anhídrido acético (14 ml). A la solución, se le añadió acetato potásico (3,29 g, 33,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se calentó de 110 a 120 °C y se agitó durante 3,5 horas. Después, en la solución de reacción se añadieron agua enfriada con hielo y tolueno, y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición una solución salina saturada y tolueno. Después, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y una solución salina saturada, en este orden, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. Este filtrado se añadió a una solución de reacción preparada añadiendo hidruro sódico (>63% aceite, 533,3 mg, 14,0 mmol) a una solución en tetrahidrofurano de (20 ml) de dimetoxifosforilacetato de *terc*-butilo (3,24 g, 14,5 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1,5 horas. La solución de reacción se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Estas fases orgánicas se combinaron, después se lavaron con una solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener

el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (1,21 g, 40%, mezcla E/Z).

(7-d) (±)-[(1S,5R,6R)-3-Metil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

5 Se disolvió (±)-[(1S,5R)-3-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo (1,21 g, 5,50 mmol) en nitrometano (7 ml). A la solución, se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,91 ml, 6,0 mmol) y la mezcla se calentó con agitación de 50 a 60 °C durante 6 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se le añadió una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (1,14 g, 74%).

10 (7-e) (±)-[(1S,5R,6R)-6-Aminometil-3-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

15 Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-3-metil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (1,12 g, 3,99 mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (892,8 mg, 15,9 mmol) y cloruro de amonio (211,5 mg, 3,99 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar después se diluyó con una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo y el material insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano. A la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración, después se lavó con diclorometano, y después se secó para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (105,8 mg, 28%).

(Ejemplo 8) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 8)

(8-a) 4-Etil-3-hidroxihept-6-enoato de etilo

25 Se añadió hidruro sódico (>63% aceite, 2,09 g, 55 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de 3-oxohexanoato de etilo (7,91 g, 50 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó en este estado durante 10 minutos. En la solución de reacción, se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución 1,58 M en hexano, 34,8 ml, 55 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 10 minutos en refrigeración con hielo. Después, se le añadió bromuro de alilo (4,7 ml, 55 mmol) y la mezcla se agitó en este estado durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. En la solución de reacción, se añadieron ácido clorhídrico 1 N y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con *n*-pentano. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (80 ml). A la solución, se le añadió borohidruro sódico (1,51 g, 40 mmol) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó en este estado durante 2 horas. Se le añadió ácido clorhídrico 1 N (50 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se le añadió una solución salina saturada, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (3,64 g, 37%, mezcla de diastereómeros).

40 (8-b) Ácido 4-etil-3-hidroxihept-6-enoico

45 Se disolvió 4-etil-3-hidroxihept-6-enoato de etilo (3,64 g, 18,2 mmol) en una solución 2 N de hidróxido potásico-metanol (120 ml) y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. De la solución de reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. Después, al residuo se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (200 ml), seguido de la extracción con éter dietílico. La fase acuosa se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado en refrigeración con hielo, seguido de nuevo de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (3,14 g, <100%, mezcla de diastereómeros).

(8-c) (±)-[(1S,5R)-3-Etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo

50 Se disolvió ácido 4-etil-3-hidroxihept-6-enoico (3,13 g, 18,2 mmol) en anhídrido acético (15 ml). A la solución, se le añadió acetato potásico (4,27 g, 43,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 100 minutos. La solución de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 3,5 horas. Después, en la solución de reacción se añadieron agua enfriada con hielo y tolueno, y esta mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición de una solución salina saturada (50 ml) y tolueno (20 ml). Después, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y una solución salina saturada, en este orden, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. Este filtrado se añadió a una solución de reacción preparada añadiendo hidruro sódico (>65% aceite, 761,9 mg, 20 mmol) a una

solución en tetrahidrofurano (50 ml) de dimetoxifosforilacetato de *terc*-butilo (4,48 g, 20 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. La solución de reacción se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Estas fases orgánicas se combinaron, después se lavaron con una solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (1,32 g, 31%, mezcla E/Z).

(8-d) ((±)-[(1S,5R,6R)-3-Etil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

10 Se disolvió ((±)-[(1S,5R)-3-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo (1,32 g, 5,63 mmol) en nitrometano (7 ml). A la solución, se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,2 ml, 7,3 mmol) y la mezcla se calentó con agitación de 50 a 60 °C durante 7 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se añadió una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (1,39 g, 84%).

(8-e) Ácido ((±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

20 Se disolvió ((±)-[(1S,5R,6R)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (1,09 g, 4,71 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (1,32 g, 23,5 mmol) y cloruro de amonio (249,6 mg, 4,71 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo y el material insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano. A la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración, después se lavó con diclorometano y después se secó para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (425,1 mg, 43%).

30 **(Ejemplo 9) Ácido ((±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-propilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 9)**

(9-a) 4-Propil-3-hidroxihept-6-enoato de etilo

35 Se añadió hidruro sódico (>63% aceite, 2,09 g, 55 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de 3-oxoheptanoato de metilo (7,91 g, 50 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó en este estado durante 25 minutos. En la solución de reacción, se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución 1,58 M en hexano, 34,8 ml, 55 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora en refrigeración con hielo. Después, se le añadió bromuro de alilo (4,7 ml, 55 mmol) y la mezcla se agitó en este estado durante 1 hora y después se agitaron adicionalmente durante una noche a temperatura ambiente. En la solución de reacción, se añadieron ácido clorhídrico 1 N y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (35 ml). A la solución, se le añadió borohidruro sódico (0,61 g, 16,1 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó en este estado durante 1 hora. Se le añadió ácido clorhídrico 1 N (50 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se le añadió una solución salina saturada, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (3,24 g, 33%, mezcla de diastereómeros).

(9-b) Ácido 4-propil-3-hidroxihept-6-enoico

50 Se disolvió 4-propil-3-hidroxihept-6-enoato de metilo (3,24 g, 16,2 mmol) en una solución 2 N de hidróxido potásico-metanol (16 ml) y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. De la solución de reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. Después, al residuo se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (150 ml), seguido de la extracción con éter dietílico. La fase acuosa se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado en refrigeración con hielo, seguido de la extracción de nuevo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (2,79 g, 92%, mezcla de diastereómeros).

(9-c) (±)-(1S,5R)-3-Propil-biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo

Se disolvió ácido 4-propil-3-hidroxihept-6-enoico (2,79 g, 15,0 mmol) en anhídrido acético (13 ml). A la solución, se le añadió acetato potásico (3,52 g, 36,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 3 horas. Después, en la solución de reacción se añadieron agua enfriada con hielo y n-pentano, y esta mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se le añadió una solución salina saturada y la mezcla se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición de n-pentano. Después, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y una solución salina saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). La solución se añadió a una solución de reacción preparada de antemano añadiendo hidruro sódico (>65% aceite, 761,9 mg, 20 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de dimetoxifosforilacetato de *terc*-butilo (4,48 g, 20 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. La solución de reacción se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Estas fases orgánicas se combinaron, después se lavaron con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (1,81 g, 49%, mezcla E/Z).

(9-d) (±)-[(1S,5R,6R)-3-propil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

Se disolvió (±)-(1S,5R)-3-propil-biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo (1,81 g, 7,29 mmol) en nitrometano (7 ml). A la solución, se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,5 ml, 10,2 mmol) y la mezcla se calentó con agitación de 50 a 60 °C durante 8 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se le añadió una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (2,22 g, 95%).

(9-e) Ácido (+)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-propilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-3-propil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (1,09 g, 4,71 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (1,32 g, 23,5 mmol) y cloruro de amonio (249,6 mg, 4,71 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo, y el material insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano. A la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración, después se lavó con diclorometano y después se secó para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (425,1 mg, 43%).

(Ejemplo 10) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-butylbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 10)

(10-a) 4-Alil-3-hidroxiocetanoato de metilo

Se añadieron 2-alilhexanal (J. Org. Chem. 46, 1980, 5250) (5 g, 33,7 mmol), bromoacetato de metilo (3,7 ml, 40 mmol) y cinc (2,6 g, 40 mmol) a tetrahidrofurano (30 ml) y borato de trimetilo (15 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente. Después, el recipiente de reacción se puso en un baño de aceite y se calentó a 70 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se le añadieron glicerina (20 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés (mezcla diastereomérica) en forma de una sustancia de aceite incolora (6,8 g, 94%).

(10-b) Ácido 4-alil-3-hidroxiocetanoico

Se disolvió 4-alil-3-hidroxiocetanoato de metilo (6,8 g, 31,7 mmol) en una solución 2 N de hidróxido potásico-metanol (20 ml) y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró, después se diluyó con agua y se lavó con éter. La solución acuosa se hizo ácida usando ácido clorhídrico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (6,0 g, 30 mmol). Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

(10-c) (\pm)-[(1S,5R)-3-Butilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo

Una solución mixta de ácido 4-alil-3-hidroxi-octanoico (6,0 g, 30 mmol), acetato potásico (9,4 g, 96 mmol) y anhídrido acético (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se agitó durante 4 horas a reflujo. La solución de reacción se puso en hielo y se agitó durante una noche, y esta solución de reacción se sometió a extracción con éter. La fase de éter se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Esta solución de éter se añadió a una solución de reacción preparada de antemano a partir de una solución en dimetoxietano (30 ml) de *terc*-butil-p,p-dimetilfosfonoacetato de metilo (7,8 g, 35 mmol) e hidruro sódico (>63% aceite, 1500 mg, >35 mmol), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. En la solución de reacción, se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, solución salina saturada y agua en este orden, y la solución de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (4,3 g, 51%, mezcla E/Z).

(10-d) (\pm)-[(1S,5R,6R)-3-butyl-6-nitrometilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

El compuesto del título (4,8 g, 14,8 mmol) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de la misma manera que en el Ejemplo (1-c) usando (\pm)-[(1S,5R)-3-butylbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (4,3 g, 16,4 mmol).

(10-e) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(*terc*-Butoxicarbonilamino)metil-3-butylbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

El compuesto del título (3,63 g, 63%) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de la misma manera que en el Ejemplo (3-a) usando (\pm)-[(1S,5R,6R)-3-butyl-6-nitrometilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (4,8 g, 14,8 mmol).

(10-f) Ácido (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-butylbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

El compuesto del título (1,5 g, 70%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo (3-b) usando (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)metil-3-butylbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (3,63 g, 9,1 mmol).

(Ejemplo 11) Ácido (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-isopropilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 11)

(11-a) 2-Isopropilpent-4-enal

Se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (18,70 ml, 263,3 mmol) durante 15 minutos a una solución en diclorometano (290 ml) de cloruro de ácido oxálico (17,30 g, 136,3 mmol) enfriada a -78 °C y después la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió le gota a gota una solución en diclorometano (75 ml) de 2-isopropilpent-4-en-1-ol (11,30 g, 88,1 mmol) durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se le añadió gota a gota trietilamina (62,40 g, 616,7 mmol) durante 5 minutos y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (320 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener una sustancia de aceite de color amarillo en forma de una mezcla que contenía el compuesto de interés. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

(11-b) 3-Hidroxi-4-isopropilhept-6-enoato de metilo

El 2-isopropilpent-4-enal obtenido en el Ejemplo (11-a) y bromoacetato de metilo (16,18 g, 105,8 mmol) se prepararon en una solución de tetrahidrofurano (25 ml). Una alcuota de aproximadamente 1/5 de la cantidad se añadió a una suspensión en borato de trimetilo (25 ml) de polvo de cinc (6,92 g, 105,8 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C. Después, la solución restante se le añadió durante 30 minutos y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se le añadieron glicerina (25 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml) y éter dietílico. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (12,30 g, 70%).

(11-c) Ácido 3-hidroxi-4-isopropilhept-6-enoico

Una solución 2 N de hidróxido potásico-metanol (200 ml) se añadió a una solución en metanol (132 ml) de 3-hidroxi-4-isopropilhept-6-enoato de metilo (12,30 g, 61,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después, al residuo se le añadieron agua y éter dietílico, y la fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N. Se le añadió éter dietílico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color pardo (11,10 g, 97%).

(11-d) (±)-(1S,5R)-3-isopropilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ona

5 Se añadió acetato potásico (14,00 g, 142,7 mmol) a una solución en anhídrido acético (67 ml) de ácido 3-hidroxi-4-isopropilhept-6-enoico (11,10 g, 59,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se agitó a 120 °C durante 3,5 horas. La mezcla se trató con agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (6,6 g, 74%).

(11-e) (±)-[(1S,5R)-3-isopropilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (mezcla E/Z)

10 Una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de dimetilfosonoacetato de *terc*-butilo (3,70 g, 16,5 mmol) se añadió gota a gota a 0 °C durante 20 minutos a una suspensión en tetrahidrofurano (15 ml) de hidruro sódico (0,68 g, 63%, 18,0 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. A esta solución, se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de (±)-(1S,5R)-3-isopropilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ona (2,25 g, 15,0 mmol) a 0 °C durante 15 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató con agua, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (3,00 g, 81%).

(11-f) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(Nitrometil)-3-isopropilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

20 Se disolvió (±)-[(1S,5R)-3-isopropilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (3,00 g, 12,1 mmol) en nitrometano (30 ml). A la solución, se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2,20 g, 14,5 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se le añadió una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (3,00 g, 80%).

(11-g) (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-isopropilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

30 Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)-3-isopropilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (3,00 g, 9,70 mmol) en etanol (60 ml). Después, a la solución se le añadieron polvo de hierro (4,47 g, 80,05 mmol) y después una solución acuosa (20 ml) de cloruro de amonio (0,54 g, 10,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 4,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar y después el material insoluble se filtró a través de Celite. La solución se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La dilución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (2,50 g, 92%).

35 (11-h) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-isopropilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

40 Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-isopropilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (2,50 g, 9,0 mmol) en una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (2,5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió mediante la adición de diclorometano. Después, a la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración. El polvo obtenido se lavó con diclorometano para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (1,01 g, 51%).

(Ejemplo 12) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-isobutilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 13)

(12-a) 2-Isobutilpent-4-en-1-ol

45 Se disolvió ácido 2-isobutil-4-pentenoico (J. Am. Chem. Soc. 115, 1993, 8669) (13 g, 83 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) y la solución se añadió gota a gota a una solución mixta en tetrahidrofurano (80 ml) de hidruro de litio y aluminio (3,4 g, 90 mmol) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después, se le añadieron agua (3,4 ml), una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico (3,4 ml) y agua (10,2 ml) en este orden y la mezcla se agitó durante una noche. Después de la retirada de la materia insoluble, el filtrado se concentró para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (4,9 g, 42%).

(12-b) 2-Isobutil-4-pental

Se disolvió cloruro de oxalilo (5,45 g, 43 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. Después, se le añadió gota a gota dimetilsulfóxido (6,1 ml). A continuación se le añadió gota a gota una solución en cloruro de metileno (40 ml) de 2-isobutilpent-4-en-1-ol (4,9 g, 34 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura

durante 1 hora. Se le añadió trietilamina (24 ml) y la mezcla se llevó a temperatura ambiente.

Se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y una solución salina saturada, después se secó y después se concentró para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

5 (12-c) 3-Hidroxi-2-isobutil-6-heptenoato de metilo

El compuesto de interés (4,5 g, 61%) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (mezcla diastereomérica) de la misma manera que en el Ejemplo (10-a) usando 2-isobutil-4-pental.

(12-d) Ácido 3-hidroxi-2-isobutil-6-heptenoico

10 El compuesto de interés (4,3 g) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de la misma manera que en el Ejemplo (10-b) usando 3-hidroxi-2-isobutil-6-heptenoato de metilo (4,5 g, 21 mmol). Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

(12-e) (\pm) -(1S,5R)-[3-Isobutilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés (3,7 g, 67%) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (mezcla E/Z) de la misma manera que en el Ejemplo (10-c) usando ácido 3-hidroxi-2-isobutil-6-heptenoico (4,3 g).

15 (12-f) (\pm) -[(1S,5R,6R)-3-Isobutil-6-nitrometilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés (3,8 g, 84%) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de la misma manera que en el Ejemplo (10-c) usando (\pm) -(1S,5R)-[3-isobutilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (3,7 g, 14 mmol).

(12-g) (\pm) -[(1S,5R,6R)-6-(*terc*-Butoxicarbonilamino)metil-3-isobutilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

20 El compuesto de interés (2,7 g, 54%) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de la misma manera que en el Ejemplo (3-a) usando (\pm) -[(1S,5R,6R)-3-isobutil-6-nitrometilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (3,8 g, 12 mmol).

(12-h) Ácido (\pm) -[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-isobutilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

25 El compuesto del título (1,0 g, 62%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo (3-b) usando (\pm) -[(1S,5R,6R)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)metil-3-isobutilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (2,7 g, 6,8 mmol).

(Ejemplo 13) Ácido (\pm) -[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-sec-butibicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 12)

(13-a) 2-sec-Butilpent-4-enoato de etilo

30 Se añadieron cloruro de litio (9,67 g, 228,1 mmol) y agua (2,05 ml, 113,9 mmol) a una solución en dimetilsulfóxido (60 ml) de alil(sec-butil)malonato de dietilo (30,90 g, 120,5 mmol) y la mezcla se agitó a 185 °C durante 6 horas. La mezcla se trató con agua, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color pardo. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

35 (13-b) 2-Sec-butilpent-4-en-1-ol

40 Una solución en tetrahydrofurano (50 ml) de 2-sec-butilpent-4-enoato de etilo se añadió gota a gota durante 30 minutos a una solución en tetrahydrofurano (120 ml) de hidruro de litio y aluminio (4,79 g, 126,3 mmol) enfriada 0 °C y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C. Se le añadieron acetato de etilo (55,4 ml), agua (44,7 ml), tetrahydrofurano (83,1 ml) y fluoruro sódico (53,0 g), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite para retirar el material insoluble. Después, la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (12,20 g, 69%).

(13-c) 2-Sec-butilpent-4-enal

45 Se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (18,20 ml, 256,4 mmol) durante 15 minutos a una solución en diclorometano (280 ml) de cloruro de ácido oxálico (16,90 g, 133,1 mmol) enfriada a -78 °C y después la mezcla se agitó a -78 °C durante 25 minutos. Posteriormente, una solución en diclorometano (75 ml) de 2-sec-butilpent-4-en-1-ol (12,20 g, 85,8 mmol) se añadió gota a gota a la misma durante 30 minutos y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota trietilamina (60,80 g, 600,8 mmol) a la misma durante 5 minutos y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (310 ml). La fase orgánica

50

se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener una sustancia de aceite de color amarillo en forma de una mezcla que contenía el compuesto de interés. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse adicionalmente.

(13-d) 3-Hidroxi-4-sec-butilhept-6-enoato de metilo

- 5 Se prepararon 2-sec-butilpent-4-enal y bromoacetato de metilo (15,74 g, 102,9 mmol) en una solución de tetrahidrofurano (25 ml). Una alícuota de aproximadamente 1/5 de la cantidad se le añadió a una suspensión en borato de trimetilo (25 ml) de polvo de cinc (6,73 g, 102,9 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C. Después, la solución restante se añadió a la misma durante 30 minutos y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se le añadieron glicerina (25 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml) y éter dietílico. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (14,40 g, 78%).

(13-e) Ácido 3-hidroxi-4-sec-butilhept-6-enoico

- 15 Se disolvió 3-hidroxi-4-sec-butilhept-6-enoato de metilo (14,40 g, 67,2 mmol) en una solución 2 N de hidróxido potásico-metanol (200 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 13,5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después, al residuo se le añadieron agua y éter dietílico, y la fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N. Se le añadió éter dietílico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (12,70 g, 94%).

20 (13-f) (±)-(1S,5R)-3-sec-butilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-ona

- Se añadió acetato potásico (14,90 g, 151,8 mmol) a una solución en anhídrido acético (71 ml) de ácido 3-hidroxi-4-sec-butilhept-6-enoico (12,70 g, 63,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se agitó a 120 °C durante 3,5 horas. La mezcla se trató con agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (6,70 g, 64%).

(13-g) (±)-[(1S,5R)-3-sec-Butilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (mezcla E/Z)

- 30 Una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de dimetilfosfonoacetato de *terc*-butilo (3,70 g, 16,5 mmol) se añadió gota a gota a 0 °C durante 20 minutos a una suspensión en tetrahidrofurano (15 ml) de hidruro sódico (0,68 g, 63%, 18,0 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. A esta solución, se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de (±)-(1S,5R)-3-sec-butilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-ona (2,48 g, 15,1 mmol) a 0 °C durante 15 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató con agua, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (3,10 g, 78%).

(13-h) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(Nitrometil)-3-sec-butilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

- 40 Se disolvió (±)-[(1S,5R)-3-sec-butilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (3,10 g, 11,8 mmol) en nitrometano (30 ml). A la solución, se le añadió 1,8-diazabicio[5,4,0]undec-7-eno (2,20 g, 14,5 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se le añadió una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (3,28 g, 86%).

45 (13-i) (±)-[(1S,5R,6R)-6-Aminometil-3-sec-butilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

- 50 Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)-3-sec-butilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (3,28 g, 10,2 mmol) en etanol (60 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (4,47 g, 80,0 mmol) y después una solución acuosa (20 ml) de cloruro de amonio (0,54 g, 10,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 4,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar y después el material insoluble se filtró a través de Celite. La solución se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (2,26 g, 75%).

(13-j) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-sec-butilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

5 Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-sec-butilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (2,26 g, 7,7 mmol) en una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (30 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió mediante la adición de diclorometano. Después, a la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración. El polvo obtenido se lavó con diclorometano para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (0,98 g, 54%).

(Ejemplo 14) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-ciclopentilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 15)**

10 (14-a) 2-Ciclopentilpent-4-enoato de *terc*-butilo

15 Se añadieron cloruro de litio (3,60 g, 84,9 mmol) y agua (0,76 ml, 41,9 mmol) a una solución en dimetilsulfóxido (20 ml) de alil(ciclopentil)malonato de dietilo (10,10 g, 37,7 mmol) y la mezcla se agitó a 185 °C durante 6 horas. La mezcla se trató con agua, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color pardo (6,10 g, 84%).

(14-b) 2-Ciclopentilpent-4-en-1-ol

20 Una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de 2-ciclopentilpent-4-enoato de etilo (6,10 g, 31,6 mmol) se añadió gota a gota durante 20 minutos a una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de hidruro de litio y aluminio (1,21 g, 31,9 mmol) enfriada a 0 °C y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C. Se añadieron acetato de etilo (14,0 ml), agua (11,3 ml), tetrahidrofurano (21,0 ml) y fluoruro sódico (13,4 g) a la misma, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite para retirar el material insoluble. Después, la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (3,50 g, 56%).

25 (14-c) 2-Ciclopentilpent-4-enal

30 Se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (4,82 ml, 67,9 mmol) durante 15 minutos a una solución en diclorometano (75 ml) de cloruro de ácido oxálico (4,47 g, 35,2 mmol) enfriada a -78 °C y después la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Posteriormente, una solución en diclorometano (20 ml) de 2-ciclopentilpent-4-en-1-ol (3,50 g, 22,7 mmol) se añadió gota a gota a la misma durante 15 minutos y la mezcla se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (16,11 g, 159,3 mmol) a la misma durante 5 minutos, y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (160 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener una sustancia de aceite de color amarillo en forma de una mezcla que contenía el compuesto de interés. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse adicionalmente.

35 (14-d) 3-Hidroxi-4-ciclopentilhept-6-enoato de metilo

40 El 2-ciclopentilpent-4-enal obtenido en el párrafo anterior y bromoacetato de metilo (4,22 g, 27,6 mmol) se prepararon en una solución en tetrahidrofurano (12 ml). Una alícuota de aproximadamente 1/5 de la cantidad se añadió a una suspensión en borato de trimetilo (12 ml) de polvo de cinc (1,81 g, 27,6 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C. Después, la solución restante se añadió a la misma durante 30 minutos y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se le añadieron glicerina (6 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (6 ml) y éter dietílico. La fase orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (4,00 g, 77%).

45 (14-e) Ácido 3-hidroxi-4-ciclopentilhept-6-enoico

50 Se disolvió 3-hidroxi-4-ciclopentilhept-6-enoato de metilo (4,00 g, 17,7 mmol) en una solución 2 N de hidróxido potásico-metanol (53 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después, al residuo se le añadieron agua y éter dietílico, y la fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N. Se añadió éter dietílico a la misma. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (4,00 g (incluyendo el disolvente residual)).

(14-f) 3-Ciclopentilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ona

Se añadió acetato potásico (4,16 g, 42,4 mmol) a una solución en anhídrido acético (20 ml) de ácido 3-hidroxi-4-ciclopentilhept-6-enoico (4,00 g, 17,7 mmol en el máximo) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1

hora y después se agitó a 120 °C durante 3,5 horas. La mezcla se trató con agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (2,30 g, 74%).

(14-g) (±)-[(1S,5R)-3-Ciclopentilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (mezcla E/Z)

Una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de dimetilfosonoacetato de *terc*-butilo (3,21 g, 14,4 mmol) se añadió gota a gota a 0 °C durante 15 minutos a una suspensión en tetrahidrofurano (15 ml) de hidruro sódico (0,59 g, 63%, 15,7 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 25 minutos. A esta solución, se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de 3-ciclopentil-bicio[3,2,0]hept-3-en-6-ona (2,30 g, 13,1 mmol) a 0 °C durante 10 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se trató con agua, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (3,30 g, 92%).

(14-h) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(Nitrometil)-3-ciclopentilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

Se disolvió (±)-[(1S,5R)-3-ciclopentilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (3,30 g, 12,0 mmol) en nitrometano (30 ml). A la solución se le añadió 1,8-diazabicio[5,4,0]undec-7-eno (2,20 g, 14,5 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar y una después se le añadió una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (3,50 g, 87%).

(14-i) (±)-[(1S,5R,6R)-6-Aminometil-3-ciclopentilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)-3-ciclopentilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (3,30 g, 9,8 mmol) en etanol (60 ml). A la solución se le añadieron polvo de hierro (4,47 g, 80,0 mmol) y después una solución acuosa (20 ml) de cloruro de amonio (0,54 g, 10,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 4,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar y después se filtró través de Celite para retirar el material insoluble. La solución se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (2,00 g, 67%).

(14-j) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-ciclopentilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-ciclopentilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (2,00 g, 6,5 mmol) en una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (30 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió mediante la adición de diclorometano. Después, a la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración. El polvo obtenido se lavó con diclorometano para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (0,70 g, 43%).

(Ejemplo 15) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-alilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 14)**

(15-a) Ácido 4-alilhepta-2,6-dienoico

Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,74 g, 20 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de 2-alilpent-4-enoacetato de etilo (2,20 g, 13,1 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó en este estado durante 1 hora. En la solución de reacción, se añadió una solución acuosa de 1 N hidróxido sódico acuoso (10 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con una solución salina saturada y acetato de etilo, y se separó en fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Una solución en diclorometano (20 ml) de cloruro de oxalilo (1,6 ml, 13,1 mmol) se añadió gota a gota a una solución en diclorometano (10 ml) de dimetilsulfóxido (2,7 ml, 19,5 mmol) en refrigeración a -78 °C. En la solución de reacción, se añadió una solución en diclorometano (10 ml) del residuo obtenido anteriormente y esta mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. En la solución de reacción, se le añadió trietilamina (7,1 ml, 52,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron ácido clorhídrico 1 N y una solución salina saturada se añadieron, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en piridina (2,3 ml). A la solución, se le añadieron ácido malónico (1,55 g, 14,95 mmol) y pirrolidina (0,43 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 6 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con una solución acuosa 2 N de hidróxido

sódico y después se lavó con dimetil éter. La fase acuosa se hizo ácida usando ácido clorhídrico concentrado en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (1,49 g, 78%).

5 (15-b) (±)-(1S,5R)-3-Alilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo

Se disolvió ácido 4-alilhepta-2,6-dienoico (2,00 g, 12,0 mmol) en benceno (5 ml). A la solución, se le añadió cloruro de oxalilo (7,01 g, 55,2 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó en este estado durante 1 hora. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió tolueno y el disolvente se retiró de nuevo por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml). Esta solución se añadió gota a gota a una solución en tolueno (30 ml) de trietilamina (4,41 g, 43,68 mmol) calentada de antemano a reflujo, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2,5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar, después se diluyó con una solución salina saturada y acetato de etilo, y se filtró a través de Celite. El filtrado se separó en fases acuosas y orgánicas. Después, la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución salina saturada, en este orden, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. Este filtrado se añadió a una solución de reacción preparada de antemano añadiendo hidruro sódico (>65% aceite, 457,1 mg, 12 mmol) a una solución en tetrahydrofurano (20 ml) de dimetoxifosforilacetato de *terc*-butilo (3,03 g, 12 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (0,63 g, 16%, mezcla E/Z).

20 (15-c) (±)-[(1S,5R,6R)-3-Alil-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

Se disolvió (±)-(1S,5R)-3-alilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo (0,63 g, 2 mmol) en nitrometano (5 ml). A la solución se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,45 ml, 3 mmol) y la mezcla se calentó con agitación de 50 a 60 °C durante 7 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se añadió una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (367,0 mg, 60%).

(15-d) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-3-alil-6-(aminometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-3-alil-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (335,2 mg, 1,09 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml). A la solución se le añadieron polvo de hierro (611,0 mg, 10,9 mmol) y cloruro de amonio (57,8 mg, 1,09 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo y el material insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano. A la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración, después se lavó con diclorometano y después se secó para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (68,5 mg, 28%).

40 **(Ejemplo 16**) Ácido (±)-[(1S,5R,6S)-6-aminometil-5-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 6)**

(16-a) 2-Metil-3-oxohept-6-enoato de etilo

Se añadió gota a gota 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (10 ml, 70,7 mmol) a una suspensión en tetrahydrofurano anhidro de hidruro sódico (2,83 g, 74,2 mmol) con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó durante 15 minutos en este baño. Después, se añadió gota a gota *n*-butyllitio (solución 1,59 M en hexano, 45,3 ml, 72,1 mmol) a la misma y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota bromuro de alilo (6,73 ml, 77,7 mmol) a la misma. Después de la retirada del baño de hielo, la mezcla se agitó durante 2 horas y después la reacción se detuvo vertiendo ácido clorhídrico diluido a la solución de reacción. La solución de reacción se sometió a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y una solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de un aceite de color amarillo pálido (7,67 g).

(16-b) 3-Hidroxi-2-metilhept-6-enoato de etilo

Se añadió borohidruro sódico (2,48 g, 65,7 mmol) a una solución en metanol (200 ml) de 2-metil-3-oxohept-6-enoato de etilo (12,1 g, 65,7 mmol) con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos en este baño, se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se diluyó con ácido clorhídrico diluido, seguido de la extracción con acetato de

etilo. La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de un aceite incoloro (6,11 g).

5 (16-c) Ácido 3-hidroxi-2-metilhept-6-enoico

Se disolvió 3-hidroxi-2-metilhept-6-enoato de etilo (6,11 g, 32,8 mmol) en una solución 2 N de hidróxido potásico-metanol (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se dejó durante una noche. El metanol se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se diluyó con agua, después se lavó con cloruro de metileno y después se neutralizó con ácido clorhídrico diluido. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y una solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de un aceite de color amarillo pálido (5,46 g).

(16-d) (\pm) -[(1S,5R)-5-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ona

Una solución mixta de ácido 3-hidroxi-2-metilhept-6-enoico (5,45 g, 34,5 mmol), acetato potásico (7,0 g, 71,3 mmol) y anhídrido acético (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se agitó durante 3 horas en condiciones de calentamiento a reflujo reflujo. La solución de reacción se dejó durante una noche, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de un aceite de color amarillo pálido (810 mg).

(16-e) (\pm) -[(1S,5R)-5-Metil-biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo

Se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) de (\pm) -[(1S,5R)-5-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ona (800 mg, 6,55 mmol) con agitación en refrigeración con hielo, a una solución de reacción preparada de antemano a partir de una solución en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) de dimetilfosforilacetato de *terc*-butilo (1,28 g, 6,55 mmol) e hidruro sódico (>63% aceite, 245 mg, 6,55 mmol) y después la mezcla se agitó durante 1 hora en este baño y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (389 mg).

(16-f) (\pm) -[(1S,5R,6S)-6-Ciano-5-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

Se mezclaron (\pm) -[(1S,5R)-5-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (300 mg, 1,36 mmol) y cianuro potásico (89 mg, 1,36 mmol) a temperatura ambiente en dimetilsulfóxido anhidro (2 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas y después se dejó durante una noche. La mezcla se agitó adicionalmente durante 10 horas en un baño de aceite a 100 °C y después se dejó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de un aceite incoloro (128 mg). En este procedimiento, se obtuvo un subproducto de (\pm) -[(1S,5R,6R)-6-ciano-5-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (45 mg).

(16-g) (\pm) -[(1S,5R,6S)-6-(*terc*-Butoxicarbonilaminometil)-5-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

Se añadió borohidruro sódico (134 mg, 3,54 mmol) en pequeñas porciones a una solución en metanol (5 ml) de (\pm) -[(1S,5R,6S)-6-ciano-5-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (125 mg, 0,51 mmol), cloruro de níquel (II) hexahidrato (12 mg, 0,05 mmol) y (Boc)₂O (221 mg, 1,01 mmol) con agitación a temperatura ambiente, y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado y se filtró el material insoluble. Después, la fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (123 mg).

(16-h) Ácido (\pm) -[(1S,5R,6S)-6-aminometil-5-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

Se disolvió (\pm) -[(1S,5R,6S)-6-(*terc*-butoxicarbonilaminometil)-5-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (120 mg, 0,34 mmol) en una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (2 ml). A la solución, se le añadió gota a gota trietilamina (0,048 ml, 0,34 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. El polvo resultante se recogió por filtración y se secó para obtener el

compuesto de interés en forma de un sólido de color blanco (22 mg).

(Ejemplo 17) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-2-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 3)**

(17-a) 5-Metil-3-hidroxi-6-heptenoato de metilo

- 5 El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (3,4 g, 33%) de la misma manera que en el Ejemplo (10-a) usando 3-metil-4-pental (5 g, 59 mmol).

(17-b) Ácido 5-metil-3-hidroxi-6-heptenoico

- 10 El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (2,23 g, 74%) de la misma manera que en el Ejemplo (10-b) usando 5-metil-3-hidroxi-6-heptenoato de metilo (3,4 g, 19 mmol). Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

(17-c) (±)-(1S,5R)-[2-Metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo

El compuesto del título (principal:menor = 3:1, mezcla E/Z) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (1,9 g, 61%) de la misma manera que en el Ejemplo (10-c) usando ácido 5-metil-3-hidroxi-6-heptenoico (2,23 g, 14 mmol).

(17-d) (±)-[(1S,5R,6R)-2-Metil-6-nitrometilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

- 15 El compuesto del título (1,9 g, 80 mmol) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de la misma manera que en el Ejemplo (1-c) usando (±)-(1S,5R)-[2-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (1,9 g, 14 mmol).

(17-e) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(*terc*-Butoxicarbonilamino)metil-2-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

- 20 El compuesto del título (2,3 g, 99%) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de la misma manera que en el Ejemplo (3-a) usando (±)-[(1S,5R,6R)-2-metil-6-nitrometilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (1,9 g, 6,75 mmol).

(17-f) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-2-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

El compuesto del título (principal:menor = 3:1, 0,68 g, 52%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de la misma manera que en el Ejemplo (3-b) usando (±)-[(1S,5R,6R)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)metil-2-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (2,3 g, 6,7 mmol).

- 25 **(Ejemplo 18**) Ácido (±)-[(1R,5R,6R)-3-(acetoximetil)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 16)**

(18-a) 3-Hidroxi-4-[[4-metoxibencil]oxi]metil}hept-6-enoato de etilo

- 30 Una solución en cloruro de metileno (10 ml) de tetracloruro de titanio (0,97 ml, 8,88 mmol) y [(1-etoxivinil)oxi](trimetil)silano (J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5644) se añadió a una solución en cloruro de metileno (80 ml) de 2-[[4-metoxibencil]oxi]metil}pent-4-enal (Tetrahedron:Asymmetry 2001, 12, 3223) (1,98 g, 8,46 mmol) con agitación a -78 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas. La reacción se finalizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y agua (100 ml), seguido de la extracción con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (1,31 g, 48%).

(18-b) Ácido 3-hidroxi-4-[[4-metoxibencil]oxi]metil}hept-6-enoico

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (1,20 g, >99%) de la misma manera que en el Ejemplo (7-b) a partir de 3-hidroxi-4-[[4-metoxibencil]oxi]metil}hept-6-enoato de etilo (1,31 g, 4,06 mmol).

- 40 (18-c) (±)-[(1R,5R)-3-[[4-Metoxibencil]oxi]metil}biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (1,00 g, 69%) de la misma manera que en el Ejemplo (7-c) a partir de ácido 3-hidroxi-4-[[4-metoxibencil]oxi]metil}hept-6-enoico (1,20 g, 4,06 mmol).

(18-d) (±)-[(1R,5R,6R)-3-[[4-Metoxibencil]oxi]metil}-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

- 45 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (1,02 g, 87%) de la misma manera que en el Ejemplo (1-c) a partir de (±)-[(1R,5R)-3-[[4-metoxibencil]oxi]metil}biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,80 mmol).

(18-e) (±)-[(1R,5R,6R)-6-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]-3-[[4-metoxibencil]oxi]metil]biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

5 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (1,19 g, >99%) de la misma manera que en el Ejemplo (3-a) a partir de (±)-[(1R,5R,6R)-3-[[4-metoxibencil]oxi]metil]-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (1,02 g, 2,44 mmol).

(18-f) (±)-[(1R,5R,6R)-6-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]-3-(hidroximetil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

10 Se añadieron agua (1,4 ml) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (831 mg, 3,66 mmol) a una solución en cloruro de metileno (25 ml) de (±)-[(1R,5R,6R)-6-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]-3-[[4-metoxibencil]oxi]metil]biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (1,19 g, 2,44 mmol) con agitación a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura 0 °C durante 1 hora y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la reacción se finalizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (571 mg, 64%).

(18-g) Ácido (±)-[(1R,5R,6R)-3-(acetoximetil)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

20 El compuesto de interés se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (85,2 mg, 45%) de la misma manera que en el Ejemplo (3-b) a partir de (±)-[(1R,5R,6R)-6-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]-3-(hidroximetil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (275 mg, 0,75 mmol).

(Ejemplo 19) Ácido (±)-[(1R,5R,6R)-6-aminometil-3-(metoximetil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 17)**

(19-a) (2E)-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]metil]hepta-2,6-dienoato de metilo

25 Se añadió dimetilsulfóxido (4,71 ml, 66,3 mmol) a una solución en cloruro de metileno (70 ml) de cloruro de oxalilo (2,84 ml, 33,2 mmol) con agitación a -78 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. Después, se añadió una solución en cloruro de metileno (30 ml) de 2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]pent-4-en-1-ol (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1991, 2073) (5,10 g, 22,1 mmol) a la misma. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Después, se añadió trietilamina (12,3 ml, 88,4 mmol) a la misma y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó. La mezcla se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición de ácido clorhídrico 0,1 M. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,1 M, agua y una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en tolueno (50 ml). A la solución, se le añadió (metoxycarbonilmetileno)trifenilfosforano (11,1 g, 33,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se agitó adicionalmente a 60 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, después se filtró a través de Celite y se concentró de nuevo a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (5,69 g, 91%).

(19-b) Ácido (2E)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]hepta-2,6-dienoico

40 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (2,52 g, 60,0 mmol) en una solución mixta de tetrahydrofurano:metanol:agua (3:1:1, 100 ml) de (2E)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]hepta-2,6-dienoato de metilo (5,69 g, 20,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, al residuo se le añadió agua, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La fase acuosa se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico al 10%, seguido de la extracción de nuevo con cloruro de metileno. Después, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (3,11 g, 57%).

(19-c) (±)-[(1R,5R)-3-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]metil]biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *tert*-butilo

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (2,03 g, 50%) de la misma manera que en el Ejemplo (1- b) a partir de ácido (2E)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]hepta-2,6-dienoico (3,11 g, 11,5 mmol).

(19-d) (+)-[(1R,5R)-3-(hidroximetil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *tert*-butilo

50 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en tetrahydrofurano, 8,69 ml, 8,69 mmol) a una solución en tetrahydrofurano (15 ml) de (±)-[(1R,5R)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *tert*-butilo (2,03 g, 5,79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. En la solución de reacción, se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión

reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (1,29 g, 94%).

(19-e) (±)-[(1R,5R,6R)-3-(Metoximetil)-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

5 Se añadieron yoduro de metilo (2,03 ml, 32,6 mmol) y óxido de plata (I) (1,62 g, 6,99 mmol) a una solución en cloruro de metileno (6,0 ml) de (±)-[(1R,5R)-3-(hidroximetil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (550 mg, 2,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en nitrometano (4,5 ml). A la solución se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,70 ml, 4,66 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 7 horas. En la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (368 mg, 51%).

10 (19-f) (±)-[(1R,5R,6R)-6-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]metil]-3-(metoximetil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (450 mg, >99%) de la misma manera que en el Ejemplo (3-a) a partir de (±)-[(1R,5R,6R)-3-(metoximetil)-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (368 mg, 1,18 mmol).

(19-g) Ácido (±)-[(1R,5R,6R)-6-aminometil-3-(metoximetil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

20 El compuesto de interés se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (143 mg, 53%) de la misma manera que en el Ejemplo (1-e) a partir de ácido (±)-[(1R,5R,6R)-6-aminometil-3-(metoximetil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (450 mg, 1,18 mmol).

(Ejemplo 20) p-Toluenosulfonato del ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3,4-dimetilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (p-toluenosulfonato del compuesto del compuesto ejemplar N°: 19)**

25 (20-a) 3-Hidroxi-3,4-dimetil-6-heptenoato de metilo

El compuesto de interés (11,7 g, 60%) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (mezcla diastereomérica) de la misma manera que en el Ejemplo (10-a) usando 3-metil-5-hexen-2-ona (17 g, 106 mmol).

(20-b) Ácido 3-hidroxi-3,4-dimetil-6-heptenoico

30 El compuesto de interés (10,1 g) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de la misma manera que en el Ejemplo (10-b) usando 3-hidroxi-3,4-dimetil-6-heptenoato de metilo (11,7 g, 63 mmol). Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

(20-c) (±)-(1S,5R)-[3,4-Dimetilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés (4,2 g, 33%) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (mezcla E/Z) de la misma manera que en el Ejemplo (10-c) usando ácido 3-hidroxi-3,4-dimetil-6-heptenoico (10,1 g).

35 (20-d) (±)-[(1S,5R,6R)-3,4-Dimetil-6-nitrometilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés (4,5 g, 85%) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de la misma manera que en el Ejemplo (1-c) usando (±)-(1S,5R)-[3,4-dimetilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (4,2 g, 18 mmol).

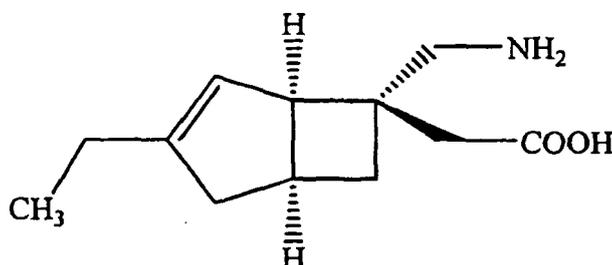
(20-e) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(*terc*-Butoxicarbonilamino)metil-3,4-dimetilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

40 El compuesto de interés (5,6 g, 99%) se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de la misma manera que en el Ejemplo (3-a) usando (±)-[(1S,5R,6R)-3,4-dimetil-6-nitrometilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (4,5 g, 15 mmol).

(20-f) p-Toluenosulfonato del ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3,4-dimetilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

45 Se suspendieron (±)-[(1S,5R,6R)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)metil-3,4-dimetilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (4,0 g, 11 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (2,5 g, 13 mmol) en tolueno (30 ml) y tioanisol (3,8 ml) y la suspensión se agitó a 80 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró y la sustancia de aceite resultante se trató con acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título (2,3 g, 55%) en forma de un polvo de color blanco.

(Ejemplo 21) Ácido [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 8, forma ópticamente activa del compuesto del Ejemplo 8)



(21-a) Resolución de (±)-[(1R,5S,6S)-3-etil-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

- 5 Se resolvió (±)-[(1R,5S,6S)-3-etil-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (230 g, 778 mmol) usando Chiralpak IC (N-Hex:EtOH = 98:2, 1,0 ml/min, 40 °C) fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. para obtener respectivamente 115 g de un pico 1 (tiempo de retención: 5,2 min) y 93,7 g de un pico 2 (tiempo de retención: 6,3 min).

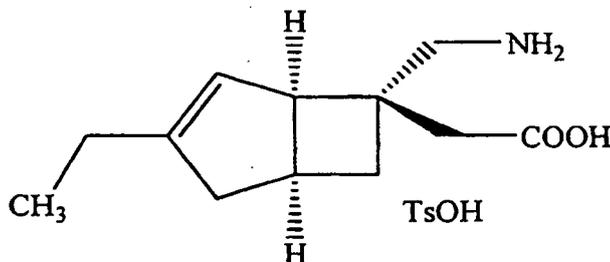
(21-b) [(1R,5S,6S)-6-(*terc*-Butoxicarbonilamino)metil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

- 10 Se disolvió [(1R,5S,6S)-3-etil-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (pico 1, 7,0 g, 23,7 mmol) en etanol (60 ml) y agua (21 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (13,27 g, 237 mmol) y cloruro de amonio (628,1 mg, 11,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 5,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo, y el material insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se separó en fases orgánica y acuosa.
- 15 La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener una sustancia de aceite de color amarillo pálido (7,02 g). Esta sustancia se disolvió en diclorometano (200 ml). A la solución se le añadieron (Boc)₂O (5,25 g, 25 mmol) y trietilamina (5,01 g, 50 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente.
- 20 El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (8,82 g, <100%).

(21-c) Ácido [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

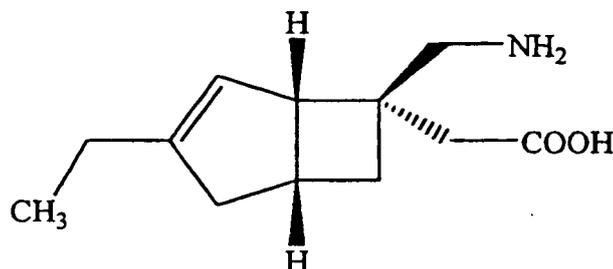
- 25 Una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (100 ml) se añadió a (1R,5S,6S)-[6-(*terc*-butoxicarbonilaminometil)-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (9,82 g, 23,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano. A la solución, se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración, después se lavó con diclorometano y después se secó para obtener 4,02 g de un polvo de color blanco. Este polvo se lavó con etanol y acetato de etilo para obtener el compuesto del título de interés en forma de un polvo de color blanco (2,14 g, 43%).

- 30 (Ejemplo 22) *p*-Toluenosulfonato del ácido [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 8, *p*-toluenosulfonato del compuesto del Ejemplo 21)



- 35 Se disolvió [(1R,5S,6S)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)metil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (1152,23 g, 391,6 mmol) en benceno (1,2 l). Después, a la solución se le añadieron tioanisol (145,57 g, 1173 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (89,39 g) y la mezcla se agitó durante 2 horas a reflujo. La mezcla se dejó standing durante una noche a temperatura ambiente y el polvo resultante se recogió por filtración. El polvo obtenido se lavó con acetato de etilo y después se secó para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (88,29 g, 59%).

(Ejemplo 23) Ácido [(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 8, isómero óptico del compuesto del Ejemplo 21)



(23-a) [(1S,5R,6R)-6-(*tert*-Butoxicarbonilamino)metil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

- 5 Se disolvió [(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (pico 2, 6,90 g, 23,36 mmol) en etanol (80 ml) y agua (20 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (6,52 g, 116,8 mmol) y cloruro de amonio (1,25 g, 23,36 mmol) y la mezcla se agitó durante 4,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar y después se filtró a través de Celite para retirar el material insoluble. Al filtrado se le añadió (Boc)₂O (15,30 g, 70,08 mmol) y después el filtrado se hizo básico (pH>9) usando una solución 2 N de hidróxido sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con agua y una solución salina, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (8,51 g, 99%).

(23-b) Ácido [(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

- 15 Se disolvió [(1S,5R,6R)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)metil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (8,54 g, 23,36 mmol) en una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (100 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió mediante la adición de diclorometano. Después, a la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración. El polvo obtenido se lavó con diclorometano y después se lavó con isopropanol- acetato de etilo para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (2,7 g, 55%).

(Ejemplo 24) Ácido (±)-[(1R,5R,6R)-6-aminometil-3-[(metiltio)metil]bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 18)**

(24-a) (±)-[(1R,5R,6R)-3-(Hidroximetil)-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

- 25 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de la misma manera que en el Ejemplo (1-c) a partir del (±)-[(1R,5R)-3-(hidroximetil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *tert*-butilo (726 mg, 3,07 mmol) producido en el Ejemplo (19-d).

(24-b) (±)-[(1R,5R,6R)-3-[(Metiltio)metil]-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

- 30 Se añadieron trifetilfosfina (1,85 g, 7,05 mmol) y tetracloruro de carbono (0,78 ml, 8,14 mmol) a una solución en dimetilformamida (8,0 ml) de (±)-[(1R,5R,6R)-3-(hidroximetil)-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (807 mg, 2,71 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. En la solución de reacción, se añadió agua, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido de (±)-[(1R,5R,6R)-3-(clorometil)-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo se disolvió en dimetilformamida (10 ml). A la solución, se añadió tiometóxido sódico (570 mg, 8,14 mmol) con agitación a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se separó fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, agua y una solución salina saturada, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (632 mg, 71%).

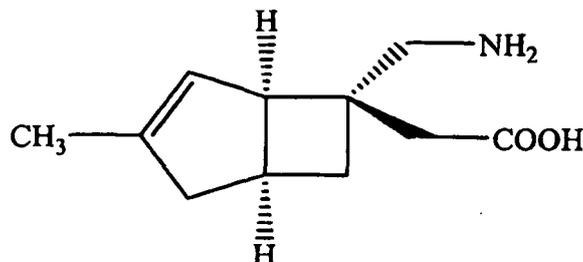
(24-c) (±)-[(1R,5R,6R)-6-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]metil]-3-[(metiltio)metil]bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

- 45 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (755 mg, 98%) de la misma manera que en el Ejemplo (3-a) a partir de (±)-[(1R,5R,6R)-3-[(metiltio)metil]-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (632 mg, 1,93 mmol).

(24-d) Ácido (\pm) -[(1R,5R,6R)-6-aminometil-3-[(metiltio)metil]biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

El compuesto de interés se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (342 mg, 75%) de la misma manera que en el Ejemplo (1-e) a partir de (\pm) -[(1R,5R,6R)-6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]-3-[(metiltio)metil]biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (755 mg, 1,90 mmol).

5 **(Ejemplo 25) Ácido [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 4, forma ópticamente activa del compuesto del Ejemplo 7)**



(25-a) Resolución de (\pm) -[(1R,5S,6S)-3-metil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

10 Se resolvió (\pm) -[(1R,5S,6S)-3-metil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (15 g) usando Chiralpak IC (N-Hex:EtOH=98:2, 1,0 ml/min, 40 °C) fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd. para obtener respectivamente 5,5 g de un pico 1 (tiempo de retención: 6,1 min) y 5,2 g de un pico 2 (tiempo de retención: 7,7 min).

(25-b) [(1R,5S,6S)-6-(*tert*-Butoxicarbonilamino)metil-3-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

15 Se disolvió [(1R,5S,6S)-3-metil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (pico 1, 5,5 g, 19,5 mmol) en etanol (40 ml). A la solución, se le añadió níquel Raney (1,2 g). A la mezcla, se le añadió monohidrato de hidrazina (3,9 g, 78,2 mmol) con agitación y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y después el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución salina saturada, después se secó y después se concentró. El residuo se disolvió en etanol (50 ml). A la solución, se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,53 g, 39,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se lavó con agua y una solución salina saturada, después se secó y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 g) para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (6,8 g, 99%).

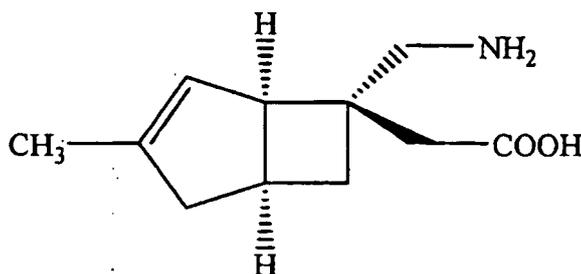
(25-c) Ácido benenosulfónico de ácido [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

25 Se añadieron [(1R,5S,6S)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)metil-3-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (6,8 g, 13,9 mmol) y ácido benenosulfónico monohidrato (3,79 g, 21 mmol) en benceno (40 ml) y la mezcla se calentó con agitación durante 2 horas. El sólido resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto de interés en forma de un sólido de color blanco (5,6 g, 81%).

(25-d) Ácido [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

30 Se suspendió ácido benenosulfónico de ácido [(1R,5S,6S)-6-*tert*-butoxicarbonilaminometil-3-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (5,6 g, 15,8 mmol) en cloruro de metileno (50 ml). A la suspensión, se le añadió trietilamina (4,4 ml, 31,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con isopropanol para obtener el compuesto de interés en forma de un sólido de color blanco (2,4 g, 77%).

35 **(Ejemplo 26) Ácido [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 4, forma ópticamente activa del compuesto del Ejemplo 7 que difiere del procedimiento de producción del Ejemplo 25)**



(26-a) [(1S,5R,6R)-6-(*terc*-Butoxicarbonilamino)metil-3-metilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

5 Se disolvió [(1S,5R,6R)-3-metil-6-(nitrometil)bicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (pico 2, 5,2 g, 18,5 mmol) en etanol (40 ml). A la solución, se le añadió níquel Raney (1,2 g). A la mezcla, se le añadió con agitación monohidrato de hidrazina (3,7 g, 74,1 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y después el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y una solución salina saturada, después se secó y después se concentró. El residuo se disolvió en etanol (50 ml). A la solución, se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,99 g, 36,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se lavó con agua y una solución salina saturada, después se secó y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 g) para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (6,4 g, 99%).

(26-b) Ácido bencenosulfónico de ácido [(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-metilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

15 Se añadieron [(1S,5R,6R)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)metil-3-metilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (6,4 g, 18,2 mmol) y ácido bencenosulfónico monohidrato (3,53 g, 20 mmol) a benceno (40 ml) y la mezcla se calentó con agitación durante 2 horas. El sólido resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto de interés en forma de un sólido de color blanco (5,8 g, 90%).

(26-c) Ácido [(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-metilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

20 Se suspendió ácido bencenosulfónico de ácido [(1S,5R,6R)-6-*terc*-butoxicarbonilaminometil-3-metilbicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (5,8 g, 16,4 mmol) en cloruro de metileno (50 ml). A la suspensión, se le añadió trietilamina (4,6 ml, 32,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con isopropanol para obtener el compuesto de interés en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, 63%).

(Ejemplo 27) Ácido (±)-[(1R,5S,6S)-6-aminometil-3,4-dimetil-bicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 19, forma de sal libre del compuesto del Ejemplo 20)**

(27-a) 3,4-Dimetil-3-hidroxi-6-heptenoato de metilo

25 Se disolvieron 3-metil-5-hexen-2-ona (J. Chem. Soc., Chem. Comm. 19, 1991, 1399) (17 g, 106 mmol) y bromoacetato de metilo (24,4 g, 159 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y la solución se añadió gota a gota a una solución a reflujo de tetrahidrofurano (50 ml), cinc (10,4 g, 159 mmol) y borato de trimetilo (30 ml)). Después de calentar a reflujo durante 3 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron glicerina (30 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), seguido de dos extracciones con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con una solución salina saturada, después se secó y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 g) para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (11,7 g, 60%).

(27-b) Ácido 3,4-dimetil-3-hidroxi-6-heptenoico

35 Se disolvió 3,4-dimetil-3-hidroxi-6-heptenoato de metilo (11,7 g, 62,8 mmol) en una solución 2 N de hidróxido potásico-metanol (44 ml) y la solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró, después se disolvió en agua (30 ml) y se lavó con éter. La fase acuosa se hizo ácida (<pH = 2) usando ácido clorhídrico acuoso, seguido de dos extracciones con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con una solución salina saturada, después se secó y después se concentró para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (10,1 g, 93%). Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

40 (27-c) (±)-(1R,5S)-3,4-Dimetil-[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo

45 Se disolvieron ácido 3,4-dimetil-3-hidroxi-6-heptenoico (10,1 g, 54,2 mmol) y acetato potásico (12,8 g, 130 mmol) en anhídrido acético (100 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se agitó durante 3 horas con calentamiento a reflujo. La solución de reacción se puso en un baño de hielo, seguido de tres extracciones con éter-pentano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico y una solución salina saturada de y después se concentró para obtener una sustancia de aceite. Este aceite se disolvió en tetrahidrofurano (70 ml) y la solución se añadió gota a gota a una solución en tetrahidrofurano (50 ml), (hidruro sódico (2,17 g, 54,3 mmol) y dimetoxifosforilacetato de *terc*-butilo (12,2 g, 54,3 mmol)) en refrigeración con hielo. La solución de reacción se vertió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con una solución salina saturada, después se secó y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 g) para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (4,2 g, 33%).

(27-d) (±)-[(1R,5S,6S)-3,4-Dimetil-6-(nitrometil)bicio[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

Se disolvió (±)-(1R,5S)-3,4-dimetil-[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo (4,2 g, 17,9 mmol) en nitrometano (20 ml). A la solución, se le añadió 1,8-diazabicio[5,4,0]undec-7-eno (4,9 g, 27 mmol) y la mezcla se agitó durante

una noche a temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico se añadió a la misma, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (4,5 g, 85%).

- 5 (27-e) [(1R,5S,6S)-6-(*terc*-Butoxicarbonilamino)metil-3,4-dimetilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (5,5 g, 99%) de la misma manera que en el ejemplo (3-a) usando (±)-[(1R,5S,6S)-3,4-dimetil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (4,5 g, 15,2 mmol).

(27-f) Ácido (±)-[(1R,5S,6S)-6-aminometil-3,4-dimetil-biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

- 10 El compuesto de interés se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (440 mg, 45%) de la misma manera que en el ejemplo (3-b) usando [(1R,5S,6S)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)metil-3,4-dimetilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (1,7 g, 4,65 mmol).

(Ejemplo 28) Ácido (±)-[(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-(2-fluoroetil)-biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 30)

- 15 (28-a) (E)-4-(2-Hidroxietil)-hepta-2,6-dienoato de etilo

Se agitaron 3-alil-tetrahidrofuran-2-ol (18 g, 140 mmol) y trifenilfosforano de etoxicarbonilo (35 g, 104 mmol) durante una noche en tolueno (200 ml). La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (15,8 g, 61,1%).

- 20 (28-b) (E)-4-(2-Fluoroetil)-hepta-2,6-dienoato de etilo

Se disolvió (E)-4-(2-hidroxietil)-hepta-2,6-dienoato de etilo (5 g, 27,1 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). A la solución, se le añadió DAST (4,8 g, 29,8 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se vertió a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con una solución salina saturada, después se secó y después se concentró.

- 25 El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 g) para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (2,2 g, 44%).

(28-c) (±)-[(1R,5S,6S)-3-(2-Fluoroetil)-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés se obtuvo (870 mg, 23%) de la misma manera que en el Ejemplo (4342-b, -c- y -d) usando (E)-4-(2-fluoroetil)-hepta-2,6-dienoato de etilo (2,2 g, 11,9 mmol).

- 30 (28-d) [(1R,5S,6S)-6-(*terc*-Butoxicarbonilamino)metil-3-(2-fluoroetil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (700 mg, 65,8%) de la misma manera que en el Ejemplo (3-a) usando (±)-[(1R,5S,6S)-3-(2-fluoroetil)-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (870 mg, 2,77 mmol).

(28-e) Ácido (±)-[(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-(2-fluoroetil)-biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

- 35 El compuesto de interés se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (330 mg, 79%) de la misma manera que en el Ejemplo (3-b) usando [(1R,5S,6S)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)metil-3-(2-fluoroetil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (700 mg, 1,83 mmol).

(Ejemplo 29) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-4-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 5)**

- 40 (29-a) Ácido 3-Hidroxi-3-metilhept-6-enoico

Se añadieron borato de trimetilo (15 ml), polvo de cinc (lavado de antemano con ácido clorhídrico diluido y secado para su uso, 4,24 g) y bromoacetato de *terc*-butilo (9,91 ml, 48,6 mmol) en este orden a una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de hex-5-en-2-ona (5,29 g, 53,9 mmol) y la mezcla se calentó a 30 °C durante 30 minutos usando un baño de aceite, después se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se separó en fase orgánica y acuosa mediante la adición de glicerol, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada, y después la fase acuosa se sometió a extracción con éter dietílico. Estas fases orgánicas se combinaron, después se lavaron con una solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió una solución 2 N de hidróxido potásico-metanol (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después, al residuo se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, seguido de lavado con éter dietílico. La fase acuosa se hizo ácida usando ácido clorhídrico

- 50

concentrado en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (5,24 g, 75%).

5 (29-b) (±)-(1S,5R)-4-Metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ona

Se disolvió ácido 3-hidroxi-3-metilhept-6-enoico (5,24 g, 36,4 mmol) en anhídrido acético (40 ml). A la solución, se le añadió acetato potásico (12,52 g, 127 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 4 horas. Después, en la solución de reacción se añadieron agua enfriada con hielo y tolueno, y esta mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición de éter dietílico y una solución salina saturada. Después, la fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (1,10 g, 17%, mezcla diastereomérica).

15 (29-c) (±)-(1S,5R)-4-Metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo

Se añadió (±)-(1S,5R)-4-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ona (1,10 g, 9,0 mmol) a una solución de reacción preparada de antemano añadiendo hidruro sódico (>65% aceite, 342,8 mg, 9,0 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de dimetoxifosforilacetato de *terc*-butilo (2,08 g, 9,3 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. La solución de reacción se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Estas fases orgánicas se combinaron, después se lavaron con una solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (1,59 g, 80%, mezcla E/Z).

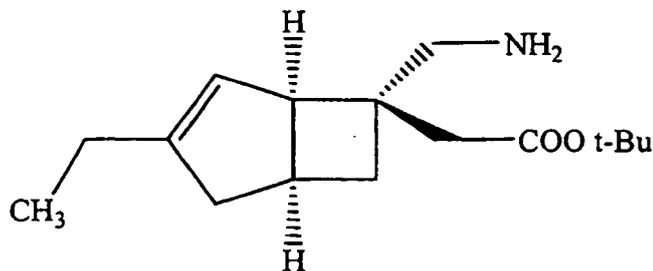
25 (29-d) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(Nitrometil)-4-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite incolora (2,02 g, <100%) de la misma manera que en el Ejemplo (8-d) usando (±)-[(1S,5R)-4-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo (1,59 g, 7,22 mmol).

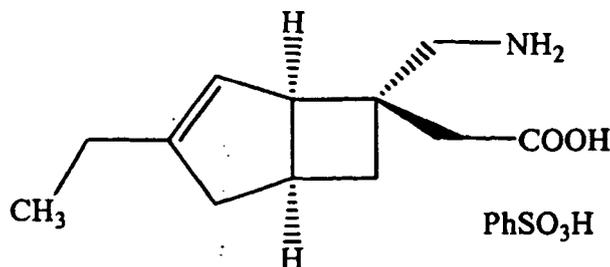
(29-e) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-4-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

30 El compuesto de interés se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (125,1 mg, 20%) de la misma manera que en el Ejemplo (8-e) usando (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)-4-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,2 mmol).

(Ejemplo 30) [(1R,5S,6S)-6 -aminometil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (compuesto ejemplar N°: 20)**



35 Se disolvió [(1R,5S,6S)-3-etil-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (7,0 g, 23,7 mmol) en etanol (60 ml) y agua (21 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (13,27 g, 237 mmol) y cloruro de amonio (628,1 mg, 11,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 5,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo y el material insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (7,02 g, <100%).

(Ejemplo 31) Bencenosulfonato del ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 8, bencenosulfonato ópticamente activo)

5 Se disolvió ácido (1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (4,50 g, 20,6 mmol) calentando en una solución acuosa 1 M (22,7 ml) de ácido bencenosulfónico monohidrato y después la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua (15 ml) y después se secó usando una bomba de vacío para obtener el compuesto de interés en forma de un sólido incoloro (6,45 g, 77%).

(Ejemplo 32) Ácido (±)-{[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-espiro[bicyclo[3,2,0]hepta-2,1'-ciclobutan]-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 39)**

(32-a) Ciclobutilidenoacetato de metilo

15 Se añadió hidruro sódico (>65% aceite, 3,62 g, 95 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (200 ml) de trimetil fosfonoacetato (18,21 g, 100 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. En la solución de reacción, se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de ciclobutanona (5,00 g, 71,4 mmol) y después la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. En la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con hexano. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (18,94 g, <100%).

20 (32-b) Ciclobutilidenoetanol

25 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,89 g, 50 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (200 ml) de ciclobutilidenoacetato de metilo (18,92 g, <71,4 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó en este estado durante 2,5 horas. Se añadieron metanol (10 ml) y una solución 1 N de hidróxido sódico acuoso (5 ml) a la misma y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con acetato de etilo y una solución salina saturada. Estos filtrados se combinaron y se separaron las fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (22,14 g, <84%).

(32-c) (1-Vinilciclobutil)etanol

30 Se disolvió ciclobutilidenoetanol (22,14 g, <60 mmol) en ortoacetato de trietilo (25 ml). A la solución, se le añadió fenol (1,02 g, 11,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 día con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar y después se añadió una solución salina saturada a la misma, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo, se le añadió una solución 2 N de hidróxido potásico-metanol (80 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y después el residuo se disolvió en una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se hizo ácida usando ácido clorhídrico concentrado en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (70 ml). Después, a la solución se le añadieron hidruro de litio y aluminio (948,8 mg, 25 mmol) en refrigeración con hielo. La mezcla se llevó a temperatura ambiente y después se agitó durante 7 horas con calentamiento a reflujo. Se añadieron metanol (1,5 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1,5 ml) a la misma en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró a través de Celite. El residuo se lavó con diclorometano y una solución salina saturada. Estos filtrados se combinaron y se separaron las fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (1,94 g, 25%).

45

(32-d) 3-Hidroxi-4-(1-vinilciclobutil)butanoato de metilo

Una solución en diclorometano (80 ml) de cloruro de oxalilo (1,88 ml, 22,5 mmol) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución en diclorometano (20 ml) de dimetilsulfóxido (3,0 ml, 43,0 mmol) a la misma. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Después, se añadió gota a gota una solución en diclorometano (20 ml) de (1-vinilciclobutil)etanol (1,94 g, 15 mmol) a la misma y la mezcla se agitó adicionalmente a -78 °C durante 3 horas. Se añadió trietilamina (8 ml, 60 mmol) a la misma y la mezcla se llevó gradualmente a temperatura ambiente y después se agitó durante 1 hora. Se añadieron ácido clorhídrico 1 N y una solución salina saturada a la misma, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml). A la solución, se le añadieron trimetilboro (6,2 ml) y polvo de cinc (4,46 g), y después se añadió gota a gota bromoacetato de metilo (4,2 ml, 44,1 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se llevó de nuevo a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, y después se añadieron glicerol, agua y una solución salina a la misma, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (1,22 g, 40%).

(32-e) Ácido 3-hidroxi-4-(1-vinilciclobutil)butanoico

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite incolora (1,16 g, <100%) de la misma manera que en el Ejemplo (8-b) usando 3-hidroxi-4-(1-vinilciclobutil)butanoato de metilo (1,22 g, 6,16 mmol).

20 (32-f) (±)-(1S,5R)-Espiró[biciclo[3,2,0]hepta-2,1'-ciclobutan]-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo

Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-(1-vinilciclobutil)butanoico (1,16 g, 6,16 mmol) en N,N-dimetilacetamida (12 ml) y anhídrido acético (1,5 ml). A la solución, se le añadió acetato potásico (664,9 mg, 6,77 mmol) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 4 horas. En la solución de reacción, se añadieron agua enfriada con hielo y una solución salina saturada y la mezcla se agitó durante 2 horas, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada en este orden y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml) y la solución se añadió a una solución de reacción preparada de antemano a partir de una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de dimetoxifosforilacetato de *terc*-butilo (1,82 g, 10 mmol) e hidruro sódico (63% aceite, 342,9 mg, 9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después la solución de reacción se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución salina saturada. La fase acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Estas fases orgánicas se combinaron, después se lavaron con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (1,07 g, 70%, mezcla E/Z).

(32-g) (±)-{(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)espiró[biciclo[3,2,0]hepta-2,1'-ciclobutan]-3-en-6-il}acetato de *terc*-butilo

Se disolvió (±)-(1S,5R)-espiró[biciclo[3,2,0]hepta-2,1'-ciclobutan]-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo en nitrometano (8 ml). A la solución, se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,97 ml, 6,51 mmol) y la mezcla se calentó con agitación de 50 a 60 °C durante 5,5 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se añadió una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico a la misma, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (1,08 g, 81%).

(32-h) Ácido (±)-{(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-espiró[biciclo[3,2,0]hepta-2,1'-ciclobutan]-3-en-6-il}acético

Se disolvió (±)-{(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)espiró[biciclo[3,2,0]hepta-2,1'-ciclobutan]-3-en-6-il}acetato de *terc*-butilo (1,08 g, 3,52 mmol) en etanol (15 ml) y agua (6 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (0,99 g, 17,6 mmol) y cloruro de amonio (93,3 mg, 1,76 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar, después se diluyó con una solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo, y el material insoluble se filtró a través de Celite. El filtrado se separó en fases orgánica y acuosa. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo, se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano. A la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración, después se lavó con diclorometano y después se secó para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (439,2 mg, 57%).

(Ejemplo 33) Ácido (±)-{(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-espiro[biciclo[3,2,0]hepta-2,1'-ciclopent]-3-en-6-il}acético**

(33-a) Ciclopentilidenoacetato de metilo

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (14,31 g, <100%) de la misma manera que en el Ejemplo (32-a) usando ciclopentanona (8,42 g, 100 mmol).

5 (33-b) Ciclopentilidenoetanol

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (8,90 g, incluyendo acetato de etilo) de la misma manera que en el Ejemplo (32-b) usando ciclopentilidenoacetato de metilo (7,16 g, 50 mmol).

(33-c) (1-Vinilciclopentil)etanol

10 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite incolora (0,47 g, 7%) de la misma manera que en el Ejemplo (32-c) usando ciclopentilidenoetanol (8,90 g, <50 mmol).

(33-d) 3-Hidroxi-4-(1-vinilciclopentil)butanoato de metilo

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite incolora (417,3 mg, 48%) de la misma manera que en el Ejemplo (32-d) usando (1-vinilciclopentil)etanol (0,47 g, 3,36 mmol).

15 (33-e) Ácido 3-hidroxi-4-(1-vinilciclopentil)butanoico

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de color pardo claro (el disolvente parcial permaneció; 504,1 mg, <100%) de la misma manera que en el Ejemplo (32-e) usando 3-hidroxi-4-(1-vinilciclopentil)butanoato de metilo (417,3 mg, 1,97 mmol).

(33-f) (±)-(1S,5R)-Espirometilo[biciclo[3,2,0]hepta-2,1'-ciclopent]-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo

20 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (232,3 mg, 47%, mezcla E/Z) de la misma manera que en el Ejemplo (32-f) usando ácido 3-hidroxi-4-(1-vinilciclopentil)butanoico (504,1 mg, <1,9 mmol).

(33-g) (±)-{(1S,5R,6R)-6-(Nitrometil)spiro[biciclo[3,2,0]hepta-2,1'-ciclopent]-3-en-6-il}acetato de *terc*-butilo25 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite incolora (250,2 mg, 88%) de la misma manera que en el Ejemplo (32-g) usando (±)-(1S,5R)-espirometilo[biciclo[3,2,0]hepta-2,1'-ciclopent]-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo (232,3 mg, 0,89 mmol).

(33-h) Ácido (±)-{(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-espiro[biciclo[3,2,0]hepta-2,1'-ciclopent]-3-en-6-il}acético

30 El compuesto de interés se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (124,4 mg, 72%) de la misma manera que en el Ejemplo (32-h) usando (±)-{(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)spiro[biciclo[3,2,0]hepta-2,1'-ciclopent]-3-en-6-il}acetato de *terc*-butilo (249,0 mg, 0,77 mmol).**(Ejemplo 34**) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-3-ciclobutilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético**

(34-a) (±)-2-Ciclobutilpent-4-enoato de etilo

35 Una solución 1,9 M de tetrametildisilazano sódico-tetrahidrofurano (9,44 ml, 18,0 mmol) se añadió gota a gota durante 10 minutos a una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de 2-ciclobutilacetato de etilo (2,32 g, 16,3 mmol) enfriada a -78 °C y después la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de bromuro de alilo (7,90 g, 65,3 mmol) a la misma durante 10 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se trató con agua y después las porciones volátiles se retiraron a presión reducida. Al líquido obtenido, se le añadieron acetato de etilo y agua, y la fase orgánica obtenida secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (1,80 g, 61%).

(34-b) (±)-4-Ciclobutilpenta-2,6-dienoato de etilo

45 Una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/tolueno (9,88 ml, 9,9 mmol) se añadió gota a gota durante 40 minutos a una solución en tolueno (20 ml) de (±)-2-ciclobutilpent-4-enoato de etilo (1,80 g, 9,9 mmol) enfriada a -78 °C y después la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. Una solución acuosa al 30% de ácido acético (9,4 ml) se añadió gota a gota a la misma durante 5 minutos. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la retirada del material insoluble por filtración, se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (3,78 g, 10,9 mmol) al líquido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener una sustancia de aceite incoloro en forma de una mezcla que contenía el compuesto de interés. Este compuesto se usó en la

siguiente reacción sin purificarse adicionalmente.

(34-c) Ácido (±)-4-ciclobutilpenta-2,6-dienoico

Una solución 5 N de hidróxido sódico acuoso (15 ml) a una solución en alcohol etílico (20 ml) del (±)-4-ciclobutilpenta-2,6-dienoato de etilo obtenida en el párrafo anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y posteriormente se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en agua. La fase acuosa se lavó con diclorometano y después se neutralizó con una solución 2 N de ácido clorhídrico acuoso (100 ml), seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener una sustancia de aceite de color amarillo en forma de una mezcla que contenía el compuesto de interés. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse adicionalmente.

(34-d) (±)-[(1S,5R)-3-Ciclobutilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (mezcla E/Z)

Se añadió acetato potásico (1,05 g, 10,7 mmol) una solución en de dimetilacetamida (20 ml) del ácido (±)-4-ciclobutilpenta-2,6-dienoico contenido en el párrafo anterior y anhídrido acético (1,09 g, 10,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se trató con agua enfriada con hielo y una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con hexano y éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener una sustancia de color amarilló pálido. La sustancia obtenida aquí se añadió a una solución en acetonitrilo (20 ml) de dimetilfosfonoacetato de *terc*-butilo (0,84 g, 3,7 mmol), cloruro de litio (0,16 g, 3,7 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,59 g, 3,7 mmol) agitada de antemano durante 1 hora, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 12 horas. La mezcla se trató con agua después las porciones volátiles retiraron por destilación a presión reducida, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (0,36 g, 24%) (rendimiento a partir de (34-b) 4-ciclobutilpenta-2,6-dienoato de etilo).

(34-e) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(Nitrometil)-3-ciclobutilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo

Se disolvió (±)-[(1S,5R)-3-ciclobutilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (0,36 g, 1,4 mmol) en nitrometano (20 ml). A la solución, se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,26 g, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se añadió más cantidad de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,26 g, 1,7 mmol) a la misma y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4,5 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se añadió una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico a la misma, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (0,40 g, 90%).

(34-f) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(Aminometil)-3-ciclobutilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo

Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)-3-ciclobutilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (0,40 g, 1,2 mmol) en etanol (20 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (0,56 g, 10,0 mmol) y después una solución acuosa (7 ml) de cloruro de amonio (0,07 g, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 4,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar y después se filtró a través de Celite para retirar el material insoluble. La solución se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (0,30 g, 83%).

(34-g) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-3-ciclobutilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-3-ciclobutilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (0,30 g, 1,0 mmol) en una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió mediante la adición de diclorometano. Después, a la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración. El polvo obtenido se secó a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (0,17 g, 67%).

50 **(Ejemplo 35**) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-4-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 34)**

(35-a) 3-Etilhepta-2,6-dienoato de metilo (mezcla E/Z)

Una solución en tetrahidrofurano (25 ml) de fosfonoacetato de trimetilo (4,67 g, 25,1 mmol) se añadió gota a gota a 0 °C durante 1 hora a una suspensión en tetrahidrofurano (25 ml) de hidruro sódico (1,04 g, 63%, 27,4 mmol). A la mezcla, se le añadió más cantidad de tetrahidrofurano (25 ml) y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A

esta solución se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (25 ml) de 6-hepten-3-ona (2,56 g, 22,8 mmol) a 0 °C durante 20 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y posteriormente se agitó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla se trató con agua, y después las porciones volátiles se retiraron por destilación a presión reducida, seguido de la extracción con hexano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (3,04 g, 79%).

(35-b) Ácido 3-etilhepta-2,6-dienoico (mezcla E/Z)

Una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (14,5 ml) se añadió a una solución en alcohol etílico (40 ml) de 3-etilhepta-2,6-dienoato de metilo (3,04 g, 18,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa 5 N de ácido clorhídrico (15 ml), seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo pálido (2,01 g, 71%).

(35-c) (±)-[(1S,5R)-4-Etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (mezcla E/Z)

Se añadió acetato potásico (2,56 g, 26,1 mmol) a una solución en dimetilacetamida (25 ml) de ácido 3-etilhepta-2,6-dienoico (2,01 g, 13,0 mmol) y anhídrido acético (2,66 g, 26,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se agitó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla se trató con una solución de agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se aplicó a una columna cromatografía para obtener una sustancia de color amarillo pálido. La sustancia obtenida aquí se añadió a una solución en acetonitrilo (40 ml) de dimetilfosfonoacetato de *terc*-butilo (2,60 g, 16,6 mmol), cloruro de litio (0,70 g, 16,6 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2,60 g, 16,6 mmol) agitada de antemano durante 1 hora, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 3,5 horas. La mezcla se trató con agua y después las porciones volátiles se retiraron por destilación a presión reducida, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (2,20 g, 68%).

(35-d) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(Nitrometil)-4-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo

Se disolvió (±)-[(1S,5R)-4-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (2,20 g, 9,4 mmol) en nitrometano (30 ml). A la solución, se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,77 g, 11,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 63 horas. Una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico se añadió a la misma, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una mezcla con el material de partida (2,38 g).

(35-e) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(Aminometil)-4-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo

Una mezcla (2,38 g) de (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)-4-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo y (±)-[(1S,5R)-4-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo se disolvió en etanol (30 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (2,25 g, 40,1 mmol) y después una solución acuosa (10 ml) de cloruro de amonio (0,43 g, 8,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 4,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar y después se filtró a través de Celite para retirar el material insoluble. La solución se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (1,00 g, 40%: rendimientos en dos etapas).

(35-f) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-4-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

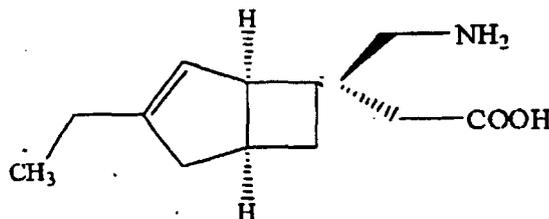
Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-4-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,8 mmol) en una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se suspendió mediante la adición de diclorometano. Después, a la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina. Después, el polvo resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (0,51 g, 65%).

(Ejemplo 36) Clorhidrato del ácido (±)-[(1S,5R,6R)-3-etil-6-(hidroxiaminometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético**

Se añadió formiato de amonio (1,10 g, 16,9 mmol) a una suspensión en etanol (10 ml) de (±)-[(1S,5R,6R)-3-etil-6-[(hidroxiamino)metil]bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (0,50 g, 1,7 mmol) y paladio soportado por sulfato de bario (0,05 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió agua (20 ml) a la

misma y después la mezcla se filtró a través de Celite para retirar el material insoluble. La solución se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener un líquido incoloro (0,34 g). El líquido incoloro se disolvió en una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (15 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió mediante la adición de diclorometano y después el polvo resultante se recogió por filtración. El polvo obtenido se lavó con diclorometano y hexano para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (0,10 g, 23%).

10 **(Ejemplo 37) Ácido [(1R,5S,6R)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético**



Se añadió ácido p-toluenosulfónico (13,14 g, 69,1 mmol) a una suspensión en etanol (150 ml)/agua (50 ml) de [(1R,5S,6R)-6-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (10,20 g, 34,5 mmol) y polvo de hierro (9,64 g, 172,7 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se filtró a través de Celite para retirar el material insoluble. La solución se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con hexano para obtener un sólido de color blanco (14,62 g). Este compuesto se disolvió en benceno (100 ml). A la solución, se le añadió ácido p-toluenosulfónico (1,27 g, 6,7 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se filtró el material insoluble. La solución se concentró y el sólido obtenido (2,32 g) se disolvió en cloroformo (50 ml). A la solución, se le añadió trietilamina (1,4 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se suspendió en acetato de etilo (25 ml). A la suspensión, se le añadió ácido p-toluenosulfónico (0,44 g). La mezcla se irradió ultrasónicamente durante 1 hora, y el sólido obtenido se lavó con metanol para obtener el compuesto de interés en forma de un sólido de color blanco (0,06 g, 1%).

25 **(Ejemplo 38**) Ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-1-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (compuesto ejemplar N°: 2)**

(38-a) (±)-[(1S,5R)-1-Metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *tert*-butilo (mezcla E/Z)

Una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de dimetilfosonoacetato de *tert*-butilo (3,29 g, 14,7 mmol) se añadió gota a gota a 0 °C durante 5 minutos a una suspensión en tetrahidrofurano (15 ml) de hidruro sódico (0,59 g, 63%, 15,5 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. A esta solución, se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de 1-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ona (1,60 g, 13,1 mmol) a 0 °C durante 10 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se trató con agua, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (1,80 g, 62%).

(38-b) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(Nitrometil)-1-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *tert*-butilo

Se disolvió (±)-[(1S,5R)-1-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *tert*-butilo (1,80 g, 8,2 mmol) en nitrometano (30 ml). A la solución, se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (1,52 g, 10,0 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 11 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se añadió una solución acuosa saturada de dihidrogenofosfato potásico a la misma, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite de color amarillo (1,80 g, 78%).

(38-c) (±)-[(1S,5S,6R)-6-(Aminometil)-1-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

Se disolvió (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometil)-1-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *tert*-butilo (1,80 g, 6,4 mmol) en etanol (45 ml). A la solución, se le añadieron polvo de hierro (6,52 g, 51,1 mmol) y después una solución acuosa (15 ml) de cloruro de amonio (0,34 g, 6,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 4,5 horas con calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar y después se filtró a través de Celite para retirar el material insoluble. La solución se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por destilación a

presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite incolora (0,90 g, 56%).

(38-d) Ácido (\pm) -[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-1-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

5 Se disolvió (\pm) -[(1S,5S,6R)-6-(aminometil)-1-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (0,90 g, 3,6 mmol) en una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió mediante la adición de diclorometano. Después, a la suspensión se le añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió por filtración. El polvo obtenido se lavó con diclorometano para obtener el compuesto de interés en forma de un polvo de color blanco (0,33 g, 47%).

10 **(Ejemplo 39**) Ácido (\pm) {(1R,5R)-6-(aminometil)-7-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il}acético (compuesto ejemplar N°: 7)**

(39-a) (\pm) {(1R,5R)-7-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno}acetato de *terc*-butilo

15 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (5,88 g, 53%) de la misma manera que en el Ejemplo (11- e) a partir de (\pm) {(1R,5R)-7-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ona (J. Org. Chem., 1988, 53, 5320) (6,16 g, 50,4 mmol)}. El compuesto de interés fue una mezcla diastereomérica compuesta principalmente de dos diastereómeros.

(39-b) (\pm) {(1R,5R)-7-Metil-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il}acetato de *terc*-butilo

20 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (4,07 g, 56%) de la misma manera que en el Ejemplo (1-c) a partir de (\pm) {(1R,5R)-7-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno}acetato de *terc*-butilo (5,74 g, 26,1 mmol)}. El compuesto de interés fue una mezcla diastereomérica compuesta principalmente de tres diastereómeros.

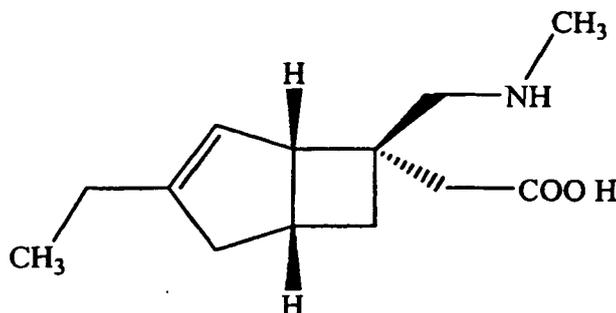
(39-c) (\pm) {(1R,5R)-6-[[*terc*-Butoxicarbonil]amino]metil}-7-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il}acetato de *terc*-butilo

25 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (1,11 g, 89%) de la misma manera que en el Ejemplo (3-a) a partir de (\pm) {(1R,5R)-7-metil-6-(nitrometil)bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il}acetato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,55 mmol)}. El compuesto de interés fue una mezcla diastereomérica compuesta principalmente de dos diastereómeros.

(39-d) Ácido (\pm) {(1R,5R)-6-(aminometil)-7-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il}acético

30 El compuesto de interés se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (281 mg, 46%) de la misma manera que en el Ejemplo (1-e) a partir de (\pm) {(1R,5R)-6-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]metil}-7-metilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il}acetato de *terc*-butilo (1,11 g, 3,16 mmol)}. El compuesto de interés fue una mezcla diastereomérica compuesta principalmente de dos diastereómeros.

(Ejemplo 40) Clorhidrato del ácido {(1S,5R,6R)-3-etil-6-[(metilamino)metil]bicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il}acético (compuesto ejemplar N°: 44)**



(40-a) Ácido [(1S,5R,6R)-6-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]metil]-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il}acético

35 Se disolvió *p*-toluenosulfonato del ácido [(1S,5R,6R)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (2,48 g, 6,50 mmol) en un disolvente mixto de agua (6,5 ml), una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (10 ml), y 1,4-dioxano (13 ml). A la solución, se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,84 g, 13,0 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche a esta temperatura y después la solución de reacción se hizo ácida mediante la adición de ácido cítrico 1 M, seguido de la extracción con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (2,01 g, >99%).

40

(40-b) Ácido [(1S,5R,6R)-6-[[*tert*-butoxicarbonil](metil)amino]metil]-3-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

Se añadió hidruro sódico (63%, 2,48 g, 65,0 mmol) en pequeñas porciones a una solución en tetrahidrofurano (25 ml) de ácido [(1S,5R,6R)-6-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]-3-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (2,01 g, 6,50 mmol) y yoduro de metilo (4,05 ml, 65,0 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 6 horas y después se añadió agua (50 ml) a la misma, mientras la solución de reacción se enfriaba en hielo, seguido de lavado con éter dietílico. La fase acuosa se hizo ácida usando ácido cítrico 1 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (2,00 g, 95%).

10 (40-c) Clorhidrato del ácido {(1S,5R,6R)-3-etil-6-[(metilamino)metil]biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

Una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (13 ml) a ácido [(1S,5R,6R)-6-[[*tert*-butoxicarbonil](metil)amino]metil]-3-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (0,90 g, 2,78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se recrystalizó en hexano-isopropanol para obtener el compuesto de interés en forma de un sólido de color blanco (0,34 g, 47%).

15

(Ejemplo 41) (±) Ácido [(1S,5R,6S)-6-(aminometil)-2-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético**(41-a) [(2-etilbut-3-en-1-il)oxi]dimetilsilano de *tert*-butilo

Se suspendió bromuro de (metil)trifenilfosfonio (59,1 g, 165 mmol) en tetrahidrofurano (330 ml). A la suspensión, se le añadió gradualmente *n*-butilitio (solución 1,57 M en hexano, 97,3 ml, 153 mmol) con agitación a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora y después se añadió gradualmente una solución en tetrahidrofurano (110 ml) de 2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]butanal (Tetrahedron 2004, 60, 9307) (27,6 g, 127 mmol) a la misma. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y después la reacción se finalizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (19,9 g, 73%).

20

25

(41-b) (2E)-5-Etilhepta-2,6-dienoato de etilo

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 99,3 ml, 99,3 mmol) a una solución en éter dietílico (80 ml) de *tert*-butil[(2-etilbut-3-en-1-il)oxi]dimetilsilano (19,9 g, 93 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche y después la solución de reacción se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición de agua, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida y después el residuo se disolvió en cloruro de metileno (180 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (25,7 ml, 186 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (10,8 ml, 139 mmol) con agitación a 0 °C. La mezcla se agitó durante una noche a 0 °C y después la solución de reacción se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (200 ml), seguido de la extracción con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida y después el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (240 ml) y agua (12 ml). A la solución, se le añadió cianuro potásico (15,1 g, 232 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 60 °C y después se añadió gradualmente agua (400 ml) a la misma mientras la solución de reacción se enfriaba en hielo, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida, y después el residuo se disolvió en tolueno (150 ml). A la solución, se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución 0,99 M en tolueno, 169 ml, 167 mmol) con agitación a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora y después se añadió gradualmente una solución acuosa al 30% de ácido acético (167 ml) a la misma mientras la solución de reacción se calentaba gradualmente. A esta reacción solución, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (130 ml) con agitación a 0 °C y después la mezcla se separó en fases acuosa y orgánica, seguido de la extracción con tolueno. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (33,9 g, 97,4 mmol) al filtrado y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y después el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (9,52 g, 56%).

30

35

40

45

50

55 (41-c) Ácido (2E)-5-etilhepta-2,6-dienoico

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (4,39 g, 104 mmol) en una solución mixta de tetrahidrofurano:metanol:agua (3:3:1, 100 ml) de (2E)-5-etilhepta-2,6-dienoato de etilo (9,52 g, 52,2 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, al residuo se le añadió

agua, seguido de lavado con éter dietílico. La fase acuosa se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 5 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (8,00 g, >99%).

5 (41-d) (\pm)[(1S,5R)-2-Etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (3,00 g, 44%, Principal/Menor = 3/1) de la misma manera que en el Ejemplo (7-c) a partir de ácido (2E)-5-etilhepta-2,6-dienoico (4,50 g, 29,4 mmol).

(41-e) (\pm)[(1S,5R,6S)-2-Etil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

10 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (3,52 g, 93%, Principal/Menor = 3/1) de la misma manera que en el Ejemplo (1-c) a partir de (\pm)[(1S,5R)-2-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (3,00 g, 12,8 mmol).

(41-f) (\pm)[(1S,5R,6S)-6-(aminometil)-2-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

15 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (2,75 g, 87%, Principal/Menor = 3/1) de la misma manera que en el Ejemplo (4-a) a partir de (\pm)[(1S,5R,6S)-2-etil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (3,52 g, 11,9 mmol).

(41-g) p-toluenosulfonato del ácido (\pm) [(1S,5R,6S)-6-(aminometil)-2-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

20 Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (2,17 g, 11,4 mmol) a una solución en benceno (20 ml) de (\pm)[(1S,5R,6S)-6-(aminometil)-2-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (2,75 g, 10,4 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar y después el sólido depositado se lavó con cloruro de metileno para obtener el compuesto de interés en forma de un sólido de color gris (3,17 g, 80%, Principal/Menor = 3/1).

(41-h) Ácido (\pm)[(1S,5R,6S)-6-(aminometil)-2-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

25 Se suspendió p-toluenosulfonato del (\pm) ácido [(1S,5R,6S)-6-(aminometil)-2-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (3,17 g, 8,31 mmol) en cloruro de metileno (35 ml). A la suspensión, se le añadió trietilamina (1,27 ml, 9,14 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 horas y después el sólido depositado se recogió por filtración y se lavó con cloruro de metileno para obtener el compuesto de interés en forma de un sólido de color blanco (1,58 g, 91%, Principal/Menor = 3/1).

(Ejemplo 42) (\pm) Ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-vinilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético**

(42-a) (\pm)-(1R,5R)-espiro[biciclo[3,2,0]heptano-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ona

30 Una solución en tetrahidrofurano (120 ml) de (\pm)-(1'R,2'R,4'S,6'R)-espiro[1,3-dioxolan-2,7'-[3]oxatriciclo[4,2,0,0^{2,4}]octano] (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1980, 852) (20,0 g, 119 mmol) se añadió gradualmente, gota a gota, a una suspensión en tetrahidrofurano (480 ml) de hidruro de litio y aluminio (6,77 g, 178 mmol) con agitación a 0 °C. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se añadieron tetrahidrofurano (200 ml), agua (6,8 ml), una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico (6,8 ml) y agua (20,4 ml) a la misma, mientras la solución se enfriaba en hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (separación de isómeros posiciones con respecto a grupos hidroxilo) para obtener (\pm)-(1R,3R,5R)-espiro[biciclo[3,2,0]heptano-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol en forma de una sustancia de aceite (7,78 g, 38%). Se añadió dimetilsulfóxido (9,11 ml, 128 mmol) a una solución en cloruro de metileno (110 ml) de cloruro de oxalilo (5,50 ml, 64,2 mmol) con agitación a -78 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. Después, se añadió una solución en cloruro de metileno (30 ml) del alcohol obtenido anteriormente (7,28 g, 42,8 mmol) a la misma. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Después, se añadió trietilamina (23,7 ml, 171 mmol) a la misma y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó. La mezcla se separó en fases acuosa y orgánica mediante la adición de ácido clorhídrico 0,1 M. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,1 M, agua y una solución salina saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (6,61 g, 92%).

(42-b) Trifluorometanosulfonato de (\pm)-(1R,5S)-espiro[biciclo[3,2,0]hept-3-eno-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo

50 Se añadió bis(trimetilsilil)amida potásica (solución 0,5 M en tetrahidrofurano, 96,8 ml, 48,4 mmol) a tetrahidrofurano (180 ml) y se añadió gradualmente, gota a gota, una solución en tetrahidrofurano (85 ml) de (\pm)-(1R,5R)-espiro[biciclo[3,2,0]heptano-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ona (6,11 g, 36,3 mmol) a la misma, con agitación a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas y después se añadió gradualmente, gota a gota, una solución en tetrahidrofurano (95 ml) de *N*-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (17,3 g, 48,4 mmol) a la misma. La mezcla se

- calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la reacción se finalizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, y la mezcla se separó en fases acuosa y orgánica, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (separación de isómeros posiciones con respecto a olefina) para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (4,74 g, 43%).
- 5 (42-c) (±)-(1R,5S)-3-vinilspiro[biciclo[3,2,0]hept-3-eno-6,2'-[1,3]dioxolano]
- Se añadieron cloruro de litio (1,97 g, 46,4 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,36 g, 0,31 mmol) y tributil(vinil)estaño (2,47 ml, 8,50 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (60 ml) de trifluorometanosulfonato de (±)-(1R,5S)-espiro[biciclo[3,2,0]hept-3-eno-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo (2,32 g, 7,73 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y después se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (990 mg, 72%).
- 10 (42-d) (±)[(1R,5S)-3-Vinilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo
- Se disolvió (±)-(1R,5S)-3-vinilspiro[biciclo[3,2,0]hept-3-eno-6,2'-[1,3]dioxolano] (990 mg, 5,55 mmol) en una solución mixta de acetonitrilo (16 ml) y agua (7 ml). A la solución, se le añadió 2 M ácido sulfúrico (2,60 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y después la solución de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (710 mg, 55%, Principal/Menor = 2/1) de la misma manera que en el Ejemplo (11-e) a partir de la (1R,5S)-3-vinilbiciclo[3,2,0] hept-3-en-6-ona obtenida.
- 20 (42-e) (±)[(1R,5S,6S)-6-(nitrometil)-3-vinilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo
- El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (670 mg, 75%) de la misma manera que en el Ejemplo (1-c) a partir de (±)[(1R,5S)-3-vinilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo (710 mg, 3,06 mmol).
- 25 (42-f) (±)[(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-vinilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo
- El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (527 mg, 88%) de la misma manera que en el Ejemplo (4-a) a partir de x(±)[(1R,5S,6S)-6-(nitrometil)-3-vinilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (670 mg, 2,28 mmol).
- 30 (42-g) p-Toluenosulfonato del ácido (±)[(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-vinilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético
- El compuesto de interés se obtuvo en forma de un sólido de color gris claro (590 mg, 78%) de la misma manera que en el Ejemplo (41-g) a partir de (±)[(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-vinilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (527 mg, 2,00 mmol).
- 35 (42-h) (±) Ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-vinilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético
- El compuesto de interés se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (286 mg, 89%) de la misma manera que en el Ejemplo (41-h) a partir de p-toluenosulfonato del ácido (±)[(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-vinilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (590 mg, 1,55 mmol).
- 40 **(Ejemplo 43**) Ácido (±)[(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etinilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético**
- (43-a) (±)-Trimetil[(1R,5S)-espiro[biciclo[3,2,0]hept-3-eno-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-iletinil]silano
- Se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (98%, 0,29 g, 0,40 mmol), 2,6-lutidina (1,41 ml, 12,1 mmol), trimetilsililacetileno (1,45 ml, 10,5 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,15 g, 0,81 mmol) a una solución en dimetilformamida (5 ml) del trifluorometanosulfonato de (±)-(1R,5S)-espiro[biciclo[3,2,0]hept-3-eno-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo (2,42 g, 8,06 mmol) obtenido en el Ejemplo (42-b). La mezcla se calentó con agitación a 50 °C durante 2 horas, y después se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto de interés en forma de una sustancia de aceite (1,78 g, 89%).
- 50

(43-b) (±)-[(1S,5S)-3-[(Trimetilsilil)etnil]biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (1,50 g, 69%, Principal/Menor = 2/1) de la misma manera que en el Ejemplo (42-d) a partir de (±)-trimetil[(1R,5S)-espiro[biciclo[3,2,0]hept-3-eno-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-iletinil]silano (1,78 g, 7,17 mmol).

5 (43-c) (±)-[(1R,5S,6S)-3-etnil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (870 mg, 60%) de la misma manera que en el Ejemplo (1-c) a partir de (±)-[(1S,5S)-3-[(trimetilsilil)etnil]biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilideno]acetato (1,50 g, 4,98 mmol) de *terc*-butilo.

(43-d) (±)-[(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etnilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

10 El compuesto de interés se obtuvo en forma de una sustancia de aceite (630 mg, 81%) de la misma manera que en el Ejemplo (4-a) a partir de (±)-[(1R,5S,6S)-3-etnil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (870 mg, 2,99 mmol).

(43-e) p-Toluenosulfonato del ácido (±)[(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etnilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

15 El compuesto de interés se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (821 mg, 90%) de la misma manera que en el Ejemplo (41-g) a partir de (±)-[(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etnilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (630 mg, 2,41 mmol).

(43-f) Ácido (±)[(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etnilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético

20 El compuesto de interés se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (371 mg, 83%) de la misma manera que en el Ejemplo (41-h) a partir de p-toluenosulfonato del ácido (±)[(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etnilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético (821 mg, 2,17 mmol).

Los datos del análisis físico de los compuestos descritos en los Ejemplos se muestran a continuación.

[Tabla 2]

Ejemplo N°	Datos de análisis
1(1-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) :d ppm: 2,21-2,26 (2H, m), 2,32-2,37(2H, m), 5,01-5,08(2H, m), 5,75-6,87 (2H, ml, 7,03-7,11 (1H, m).
1(1-b)	RMN 1H (400 MHz CDCl ₃): d ppm: Isómero principal 1,45 (9H, S), 2,29-2,35 (1K m), 2,62-2,71 (2H, m), 2,89-2,98(1H, m), 3,27-3,35(1H, m), 3,92 (1H, ancho), 5,47-5,49 (1H, m), 5,80-5,87 (2H, m). Isómero menor 1,49 (9H, s), 2,42-2,48 (1H, m), 2,62-2,71 (2H, m), 2,89-2,98 (2H, m), 4,34-4,36 (1H, m), 5,37-5,38 (1H, m), 5,61-5,64 (2H, m).
1(1-c)	EM (FAB): m/z: 268 (M+H) ⁺ , 290 (M+Na) ⁺ RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) :d ppm: 1,45(9H, s), 1,53(1H, dd, J = 7,5, 12,9 Hz), 2,17(1H, d, J = 15,2 Hz), 2,31 (1H, ddd, J = 2,4, 8,6, 12, 1 Hz), 2,47 (2H, s), 2,52-2,58(1H, m), 2,87(1H, quint., J = 7,5 Hz), 3,25-2,66(1H, m), 4,78(1H, d, J = 11,4 Hz), 4,87(1H, d, J = 11,4 Hz), 5,65-5,67(1H, m), 5,95(1H, dd, J = 1,6, 5:9 Hz).
1(1-d)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) :d ppm: 1,39-1,49(1H, m), 1,44(9H, s), 1,97(1H, ddd, J = 2,8, 9,0, 11,7 Hz), 2,14(1 H, dd, J = 2,3, 16,8 Hz), 2,25(1H, d, J = 13,7 Hz), 2,32(1H, d, J = 13,7 Hz), 2,47-2,55(1 H, m), 2,75 (1H, quint., J = 7,4 Hz), 2,88(2H, s), 2,98-2,99(1H, ml, 5,77-5,79(1H, m), 5,87-5,89(1H, m).
1(1-e)	Pf.: 176-178 °C. RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) :d ppm: 1,49(1H, dd, J = 7,6, 12,5 Hz), 2,06(1H, ddd, J = 2,6, 7,6, 12,6 Hz), 2,17(1 H, dd, J = 2,6, 16,8 Hz), 2,49(2H, s), 2,48-2,56(1H, m), 2,86(1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,15-3,16(1H, m), 3,18(1 H, d, J = 12,7 Hz), 3,22(1H, d, J = 12,7 Hz), 5,75-5,78(1H, m), 5,91-5,93(1H, m). IR (KBr): cm ⁻¹ : 2953, 2896,2840, 1635, 1573, 1504,1395, 1174, 724,. EM (IE): m/z: 181 (M) ⁺ . Anal. calc. para C ₁₀ H ₁₅ NO ₂ : C, 66,27; H, 8,34; N, 7,73; Encontrado C, 65,13; H, 8,31; N, 7,64,
2(2-b)	RMN 1H (400 MHz,CDCl ₃) :d ppm: 1,39-1,49(1H, m), 1,44(9H, s), 1,97(1H, ddd, J=2,8, 9,0, 11,7 Hz), 2,14(1 H, dd, J = 2,3, 16,8 Hz), 2,25(1H, d, J = 13,7 Hz), 2,32(1H, d, J = 13,7 Hz), 2,47-2,55(1 H, m), 2,75 (1H, quint., J = 7,4 Hz), 2,88(2H, s), 2,98-2,99(1H, m), 5,77-5,79(1H, m), 5,87-5,89(1H, m).
2(2-c)	Pf. 190-191 °C. [α] _D ²⁵ -159,3° (c=1,06, H ₂ O). RMN 1H (400 MHz, CD ₃ OD) :d ppm: 1,49(1H, dd, J = 7,6, 12,5 Hz), 2,06(1H, ddd, J = 2,6, 7,6, 12,5 Hz), 2,17(1 H, dd, J=2,6, 16,8 Hz), 2,49(2H, s), 2,48-2,56(1H, m), 2,86(1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,15-3,17(1H, m), 3,18(1 H, d, J = 12,7 Hz), 3,22(1H, d, J = 12,7 Hz), 5,75-5,78(1H, m), 5,91-5,93(1H, m). IR (KBr): cm ⁻¹ : 2953, 2896, 2840, 1635, 1573, 1504, 1395, 1174, 724, EM (IE): m/z: 181 (M) ⁺ . Anal. calc. para C ₁₀ H ₁₅ NO ₂ : C. 66,27; H, 8,34; N, 7,73; Encontrado C, 63,81; H, 8,31; N, 7,75,
3(3-a)	RMN 1H (400 MHzCDCl ₃): d ppm: 1,38-1,49(1 H, m), 1,44(18H, s), 2,04 (1 H, ddd, J = 2,7, 8,6, 11,3 Hz), 2,08-2,12, 2,12-2,16 (total 1H) dd, cada uno 5), 2,21(1H, d, J = 14,0 Hz), 2,28(1H, d, J = 14,5 Hz), 2,46-2,55 (1H, m), 2,80-2,91(1H, m), 3,02-3,08(1H, m), 3,36(1H, dd, J = 6,2, 14,1 Hz), 3,45(1H, dd, J = 6,6, 14,0 Hz), 5,72-5,76(1H, m), 5,85-5,89(1H, m).

(Continuación)

Ejemplo N°	Datos de análisis
3(3-b)	RMN 1H (400 MHz, CD3OD) : δ ppm: 1,49(1H, dd, J = 7,6, 12,5 Hz), 2,06(1H, ddd, J = 2,6, 7,6, 12,5 Hz), 2,17(1H, dd, J = 2,6, 16,8 Hz), 2,49(2H, s), 2,48-2,56(1H, m), 2,86(1H, dt, J = 16,8, 7,6 Hz), 3,16(1H, ancho), 3,18(1H, d, J = 12,7 Hz), 3,22(1 H, d, J = 12,7 Hz), 5,75-5,78(1H, m), 5,91-5,93(1H, m). IR (KBr): cm^{-1} : 2900, 1572, 1523, 1383, EM (IE): m/z: 181 (M) ⁺ . Anal. calc. para C10H15NO2: C, 66,27; H, 8,34; N, 7,73; Encontrado C, 66,15; H, 8,33; N, 7,75, $[\alpha]_D$: -155° (H2O, c = 1,0) Pf. 192-193 °C.
4(4-a)	RMN 1H (400 MHzCDCl3): δ ppm: 1,39-1,49(1H, m), 1,44(9H, s), 1,97(1H, ddd, J = 2,8,9,0, 11,7 Hz), 2,14(1 H, dd, J = 2,3, 16,8 Hz), 2,25(1H, d, J = 13,7 Hz), 2,32(1H, d, J = 13,7 Hz), 2,47-2,55(1 H, m), 2,75 (1 H, dt, J = 7,4, 16,8 Hz), 2,88(2H, s), 2,99(1H, ancho), 5,77-5,79(1H, m), 5,87-5,89 (1H, m).

[Tabla 3]

4 (4-b)	RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,49 (1H, dd, J = 7,6, 12, 5 Hz), 2,06 (1H, ddd, J = 2,6, 7,6, 12,5 Hz), 2,17(1H, dd, J = 2,6, 16,8 Hz), 2,49(2H, s), 2,48-2,56(1H, m), 2,86(1H, dt, J = 7,6, 16,8 Hz), 3,16 (1H, ancho), 3,18 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,22 (1H, d, J = 12,7 Hz). 5,75-5,78(1H, m), 5,91-5,93(1H, m). IR (KBr): cm^{-1} : 2901, 1571, 1524, 1383, EM (IE): m/z: 181 (M) ⁺ . Anal. calc. para C10H15NO2: C, 66,27; H, 8,34; N, 7,73; Encontrado C, 65,34; H, 8,43; N, 7,75,. $[\alpha]_D$:+156° (H2O, c = 1,0). Pf. 198-199 °C.
5 (5-a)	Pf.: 185-186 °C RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,51 (1H dd, J = 7,6, 12,7 Hz), 2,16(1H, ddd, J=2,8, 7,6, 15,6 Hz), 2,19 (1H, dd, J = 2,2, 16,8 Hz), 2,51 (2H, s), 2,53-2,59(1H, m), 2,89(1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,18-3,19(1H, m), 3,33 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,37(1H, d, J = 13,3 Hz), 5,70-5,73(1H, m), 5,97-6,00 (1H, m). IR (KBr): cm^{-1} : 3128, 2914, 1702, 1498, 1236, EM (FAB): = m/z : 182 (libre + H) ⁺ . Anal. calc. para C10H16N02C1: C, 55,17; H, 7,41; N, 6,43: C1, 16,29; Encontrado C, 54,71; H, 7,43: N. 6,38, Cl : 18, 10,
6	Pf.: 161-162 °C. RMN 1H (400 MHzCD3OD): δ ppm: 1,51(1H, dd, J = 7,4, 12,7 Hz), 2,12-2,21 (2H, m), 2,51(2H, s), 2,51-2,59 (1H, m), 2,89(1H, quint., J = 7,4 Hz), 3,17-3,18 (1H, m), 3,32 (1H, d, J=13,3 Hz), 3,36(1H, d, J = 13,3 Hz), 5,69-5,71(1H, m), 5,97-6,00(1H, m), 7,40-7,46 (3H, m), 7,80-7,84(2H, m). IR (KBr): cm^{-1} : 3094, 3053, 1704, 1514, 1445, 1236, 1163, 1034, 730, EM (FAB+): m/z: 181 (libre+H) ⁺ . Anal. calc. para C16H21NO6S: C, 55,16; H, 6,36; N, 4,02; S, 9,20; Encontrado C, 56,42; H, 6,21; N, 4,04; S, 9,51,
7(7-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 0,89-0,94 (3H, m), 1,58-1,75 (1H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,21-2,33 (1H, m), 2,43-2,56 (2H, m), 3, 72 (3H, s), 3,84-4,00 (1H, m), 5,01-5,07 (2H, m), 5,74-5,84 (1H, m). EM (FAB): m/z: 173 (M+H) ⁺ .
7(7-b)	RMN 1H (-100 MHz, CDCl3): δ ppm: 0,90-0,94 (3H, m), 1,64-1,74 (1H, m), 1,93-2,00 (1H, m), 2,24-2,32 (1H, m), 2,45-2,61 (2H, m), 3,87-4,03 (1H, m), 5,03-5,08 (2H, m), 5,75-5,83 (1H, m). EM (FAB): m/z: 159 (M+H) ⁺ , 181 (M+Na) ⁺ .
7(7-c)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: Isómero principal 1,45 (9H, s), 2,11-2,22 (4H, m), 2,59-2,71 (2H, m), 2,87-2,97 (1H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,87 (1H, ancho), 5,22-5,23 (1H, m), 5,45-5,47 (1H, m). Isómero menor 1,49 (9H, s), 2,11-2,21 (4H, m), 2,43-2,46 (1H, m), 2,70-2,70 (1H, m), 2,75-2,83 (1H, m), 2,87-2,97 (1H, m), 4,29 (1H, ancho), 5,36 (1H, s), 5,59 (1H, s). EM (IE): m/z: 220 (M) ⁺ .
7(7-d)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,53 (1H, dd, J = 7,6, 12,9 Hz), 1,80 (3H, s), 2,04 (3H, d, J = 16,4 Hz), 2,29 (1H, ddd, J = 2,8, 7,6, 12,9 Hz), 2,47(2H, s), 2,49(1H, dd, H=7,6, 16,4 Hz), 2,86 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,21-3,22 (1H, m), 4,74 (1H, d, J=11,7 Hz), 4,84 (1H, J = 11,7 Hz), 5,25 (1H, s).
7(7-e)	Pf.: 188-190 °C. RMN 1H (400 MHzCD3OD): δ ppm: 1,40 (1H dd, J = 7,6, 12,3 Hz), 1,79 (3H, s), 2,02-2,08(2H, m), 2,43-2,50 (1H, m), 2,45 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,51 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,85 (1H, quint. J = 7,6 Hz), 3,06-3,12 (1H, m), 3,13 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,17 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,36 (1H, t, J = 1,6 Hz). IR (KBr): cm^{-1} : 2946, 2927, 2905, 2832, 1564, 1525, 1396, 1384, EM (FAB): m/z: 196 (M+H) ⁺ , 218 (M+Na) ⁺ . Anal. calc. para C11H17NO2: C, 67,66; H, 8,78; N, 7,17; Encontrado C, C, 66,84; H, 8,78; N, 7,21,
8(8-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,43-1,55 (2H, m), 1,98-2,28 (2H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,88-2,93 (1H, m), 4,07-4,10 (1H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 5,01-5,09 (2H, m), 5,75-5,86 (1H, m). EM (FAB): m/z: 201 (M+H) ⁺ .
8(8-b)	RMN 1H (400 MHzCDCl3): δ ppm: 0,91-0,96 (3H, m), 1,39-1,52 (3H, m), 2,01-2,28 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,03-5,10 (2H, m), 5,74-5,86 (1H, m). EM (FAB): m/z: 173 (M+H) ⁺ , 195 (M+Na) ⁺ .

[Tabla 4]

8(8-c)	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: Isómero principal: 1,06 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 2,07-2,22 (3H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 3,30 (1H, ddt, J = 8,6, 18,4, 2,7 Hz), 3,86-3,88 (1H, m), 5,22-5,23 (1H, m), 5,45-5,47 (1H, m).</p> <p>Isómero menor: 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 (9H, s), 2,07-2,21 (3H, m), 2,43-2,47 (1H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 4,28-4,31 (1H, m), 5,35-5,38 (1H, m), 5,45-5,47 (1H, m).</p> <p>EM (FAB): m/z: 235 (M+H)⁺, 257 (M+Na)⁺.</p>
8(8-d)	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,09 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 (9H, s), 1,52 (1H, dd, J = 7,6, 13,2 Hz), 2,06 (1H, d, 16,6 Hz), 2,14 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,30 (1H, ddd, J = 2,4, 7,6, 13,2 Hz), 2,47 (2H, s), 2,49 (1H, dd, J = 7,6, 16,6 Hz), 2,86 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,21-3,22 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,27 (1H, s). EM (FAB): m/z: 296 (M+H)⁺, 318 (M+Na)⁺.</p>
8(8-e)	<p>Pf.: 175-176 °C.</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm: 1,10(3H, t, J = 7,4 Hz), 1,48(1H, dd, J = 7,5, 12,5 Hz), 2,03-2,08 (2H, m), 2,14 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,46(1H, d, J = 16,2 Hz), 2,46-2,53(1H, m), 2-51(1H, d, J = 16, 2H₂), 2,85(1H, quint., J = 7,5 Hz), 3,09-3,10(1H, m), 3,14(1H, d, J = 13,0 Hz), 3,18(1H, d, J = 13,0 Hz), 5,38(1H, dd, J = 1,7, 3,7 Hz).</p> <p>IR (KBr): cm⁻¹: 2962, 2928, 2897, 2877, 1559, 1527, 1403, EM (FAB): m/z: 210 (M+H)⁺, 232 (M+Na)⁺.</p> <p>Anal. calc. para C₁₂H₁₉NO₂: C, 68,87; H, 9,15; N, 6,69: Encontrado C, C, 67,64; H, 9,18; N, 6,61,</p>
9(9-a)	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,18-1,-1,55 (4H, m), 1,95-2,30 (2H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,01-4,11 (1H, m), 5,01-5,09 (2H, m), 5,74-5,86 (1H, m).</p>
9(9-b)	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,31-1,-1,93 (3H, m), 1,54-1,58 (1H, m), 2,00-2,29 (3H, m), 2,47-2,59 (2H, m), 4,04-4,11 (2H, m), 5,03-5,10 (2H, m), 5,77-5,89 (1H, m).</p>
9(9-c)	<p>¹H-M(400 MHz, CDCl₃) δ ppm: Isómero principal 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9H, s), 1,48-1,50 (3H, m), 2,06-2,19 (2K, m), 2,57-2,70 (2H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 3,30 (1H, ddt, J = 8,6,18,9, 2,7 Hz),3,86 (1H, ancho), 5,22-5,23 (1H, m), 5,45-5,46 (1H, m).</p> <p>Isómero menor: 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,49 (9H, s), 1,48-1,50 (3H, m), 2,06-2,47 (2H, m), 2,57-2,70 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 4,29 (1H, ancho), 5,34-5,35 (1H, m), 5,45-5,46 (1H, m).</p>
9(9-d)	<p>¹H-MN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,27-1,32 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,45-1,58 (3H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,27-2,29 (1H, m), 2,46-2,51 (2H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,22 (1H, ancho), 4,75 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,85 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,27 (1H, s).</p>
9(9-e)	<p>Pf.: 174-175 °C.</p> <p>¹H-M(400 MHz, CD₃OD): δ ppm: 0,94(3H, t, J=7,4 Hz), 1,45-1,58(3H, m), 2,03-2,08(2H, m), 2,14(2H, t, J = 8,0 Hz), 2,46-2,50 (1H, m), 2,48(1H, d, J = 12,0 Hz), 2,52(1H, d, J = 12,0 Hz), 2,85(1H, quint., J = 7,4 Hz), 3,10-3,12 (1 H, m), 3,14 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,18 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,38(1H, d, J=1,7 Hz).</p> <p>IR (KBr): cm⁻¹: 2957, 2928, 2905, 2834, 2629, 1540, 1397, 1380, 1285, EM (FAB): m/z: 224 (M+H)⁺, 246 (N+Na)⁺.</p> <p>Anal. calc. para C₁₃H₂₁NO₂: C, 69,92; H, 9,48; N, 6,27: Encontrado C, C, 69,13; H, 9,51; N, 6,21,</p>
10(10-8a)	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,20-1,40 (6H, m), 1,50-1,56 (1 H, m), 1,95-2,27 (3H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,74 (1H, d, J = 4 Hz), 3,72 (3H, s), 4,01-4,10 (1H, m), 5,00-5,10 (2H, m), 5,74-5,85 (1H, m).</p>
10(10-c)	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,87-0,93 (3H, m), 1,25-1,45 (4H, m), 1,46 (1,49) (9H, s), 1,98-2,20 (3H, m), 2,40-2,95 (4H, m), 3,86-3,88 (4,29-4,40) (1H, m), 5,23 (5,05) (1H, s a), 5,45 (5,35) (1H, s a).</p>
10(10d)	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25-1,38 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,96-2,15 (4H, m), 2,25-2,33 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,47 (2H, s), 2,81-288 (1H, m), 3,18-3,23 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 12 Hz), 4,84 (1R, d, J = 12 Hz), 5,26 (1H, s).</p>
10(10-e)	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7), 1,25-1,49 (5H, m), 1,44 (18H, s), 1,95-2,15 (4H, m), 2,24 (2H, dd, J = 14, 21 Hz), 2,40-2,50 (1H, m), 2,75-2,90 (1H, m), 2,97-3,03 (1H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 4,99 (1H, s a), 5,33 (1H, s a).</p>

[Tabla 5]

10(10-f)	RMN ¹ H (400 MHz, CD30D): δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7 Hz), 1,26-1,53 (5H, M), 1,97-2,17 (4H, m), 2,48-2,51 (1H, m), 2,46 (1H, d, J = 16 Hz), 2, 50 (1H, d, J = 16 Hz), 2,82-2,91 (1H, m), 3,05-3,11 (1H, m), 3, 14 (1H, d, J = 13 Hz), 3,18 (1H, d, J = 13 Hz). 5, 38 (1H, s a). IR (KBr): cm ⁻¹ : 2957,2926, 1564, 1525, 1397, EM (EI): m/z: 238 (M) ⁺ . Anal. calc. para C ₁₄ H ₂₃ NO ₂ :0,2H ₂ O: C. 69,79; H. 9,79; N. 5,81; Encontrado C, 69,94; H, 9,74; N, 5,91, Pf. 150 °C (descomp.)
11(11-b)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,92 (isómero A ₃ H, d, J = 7,0 Hz), 0, 93 (isómero B ₃ H, d, J = 7,0 Hz), 0,94 (isómero B ₃ H, d, J = 7,0 Hz), 0,98 (isómero A ₃ H, d, J = 7,0 Hz), 1,28-1,33 (isómero A ₁ H, m), 1,41-1,46 (isómero B ₁ H, m), 1,84 (isómero A ₁ H, d-sept, J = 4,7, 7,0 Hz), 1,95-2,07 (isómero B ₁ H, m), 2,11-2,29 (2H, m), 2,44 (isómero B ₁ H, dd, J = 3,1, 13,3 Hz), 2,48 (isómero A ₁ H, dd, J = 3,1, 13,3 Hz), 2,51-2,62 (1H, m), 2,66 (isómero A ₁ H, d, J = 3,9 Hz), 2,82 (isómero B ₁ H, d, J = 3,9 Hz), 3,72 (3H, s). 4,04-4,09 (isómero B ₁ H, m), 4,18-4,22 (isómero A ₁ H, m), 4,98-5,09 (2H, m), 5,81 (isómero B ₁ H, ddt, J = 10,2, 17,2, 7,0 Hz), 5,89 (isómero A ₁ H, ddt, J = 10,2, 17,2, 7,0 Hz).
11(11-c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,92 (isómero A ₃ H, d, J = 7,0 Hz), 0,93 (isómero B ₃ H, d, J = 7,0 Hz), 0,95 (isómero B ₃ H, d, J = 7,0 Hz), 0,98 (isómero A ₃ H, d, J = 7,0 Hz), 1,32-1,37 (isómero A ₁ B, m), 1,43-1,49 (isómero B ₁ H, m), 1,85 (isómero A ₁ H, d-sept, J = 5,5, 7,0 Hz), 1,98 (isómero B ₁ H, d-sept, J = 4,3, 7,0 Hz), 2,04-2,25 (2H, m), 2,49-2,68 (2H, m), 4,10 (isómero B ₁ H, dt, J = 6,3, 3,1 Hz), 4,22 (isómero A ₁ H, ddd, J = 2,7, 4,3, 9,4 Hz), 5,01 (1H, m), 5,08 (isómero B ₁ H, ddd, J = 1,6, 3,2, 18,0 Hz), 5,10 (isómero A ₁ H, ddd, J = 1,8, 3,3, 17,0 Hz), 5,81 (isómero B ₁ H, m), 5,90 (isómero A ₁ H, ddd, J = 7,0, 9,8, 17,0 Hz).
11(11-d)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,07 (6H, d, J=6,7 Hz), 2,35 (1H, m). 2,40 (1H, sept, J = 6,7 Hz), 2,75-2,85 (3H, m), 3,20 (1H, m), 4,19 (1H, a), 5,22 (1H, hr).
11(11-e)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: mezcla E/Z 1,05 (isómero A ₃ H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (isómero B ₃ H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (isómero A ₃ H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (isómero B ₃ H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (isómero A ₉ H, s), 1,49 (isómero B ₉ H, s), 2,18-2,25 (1H, m), 2,36 (1H, sept, J = 6,6 Hz), 2,41-2,68 (2H, m), 2,87-2,95 (isómero B ₁ H+1H, m), 3,29 (isómero A ₁ H, ddt, J = 8,6, 18,0, 2,7 Hz), 3,83-3,88 (isómero A ₁ H, m), 4,26-4,31 (isómero B ₁ H, m), 5,21-5,23 (isómero A ₁ H, m), 5,34-5,35 (isómero B ₁ H, m), 5,43-5,45 (isómero B ₁ H, m), 5,45-5,47 (isómero A ₁ H, m).
11(11-f)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,08 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,46 (9H, s), 1,45-1,52 (1H, m), 2,09 (1H, d, J = 16,4 Hz), 2,30 (1H, m), 2,41 (1H, sept, J = 6,8 Hz), 2,47 (2H, s), 2,52 (1H, dd, J = 7,8, 16,4 Hz), 2,86 (1H, quint., J = 7,8 Hz), 3, 20 (1H, a), 4,75 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,85 (1H, d, J=11,5 Hz), 6,26 (1H, s).
11(11-g)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,07 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,40 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,95 (1H, ddd, J = 2,3, 8,6, 12,1 Hz), 2,04 (1H, m), 2,24 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,31 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,40 (1 H, sept, J = 6,8 Hz), 2,48 (1H, m). 2,73 (1H, quint., J = 7,8 Hz), 2,85 (2H, s), 2,93 (1H, a). 5,37 (1H, s).
11(11-h)	Pf. 161-163 °C (descomponer): RMN ¹ H (400 MHz, CD30D): δ ppm: 1,09 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,46 (1H, dd, J = 7,4, 12, 1 Hz), 2,02-2,11 (2H, m), 2,42 (1H, sept, J = 6,7 Hz), 2, 48 (2H, a), 2,52 (1H, d, J = 7,4 Hz), 2,85 (1H, quint., J = 7,4 Hz), 3, 10 (1H, a), 3, 15 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,20 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,37 (1H, s). IR(KCl) máx. 1616,1, 1506,1, 1396,2 cm ⁻¹ EM (IEN ⁺) m/z: 278 (M+ Na + MeOH) ⁺ . 268 Of + 2Na - H) ⁺ , 246 (M + Na) ⁺ , 224 (M + H) ⁺ HREM (IEN ⁺) calc. para (M + Na) ⁺ : 246,14700, Encontrado 246,14815 (1, 15 mmu).
12(12-a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,89 (6H, d, J = 7 Hz), 1,1-1,3 (3H, m), 1,55-1,75 (2H, m), 2,10-2,14 (1H, m), 3,53(1H, dd, J = 6, 11 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 6, 11 Hz), 5,01-5,11 (2H, m), 5,73-5,87 (1H, m).
12(12-c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0,86-0,92 (6H, m), 1,16-1,24 (2H, m), 1,60-1,73 (2H, m), 1,96-2,29 (2H, m), 2,40-2,53 (2H, m), 2,73-2,78 (1H, m), 3,27 (3H, s), 4,0-4,15 (1H, m), 5,01-5,11 (1H, m), 5,77-5,85 (1H, m).
12(12-e)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,86-0,89 (6H, m), 1,45 (1,49) (9H, m), 1,74-2,01 (4H, m), 2,50-2,95 (4H, m), 3,25-3,90 (1H, m), 5,20-5,24 (4,98-5,02) (1H, m). 5,43-5,48 (5,30-5,36) (1H, m).
12(12-f)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,90 (3H, d, J = 6 Hz), 0, 92 ((3H, d, J = 6 Hz), 1,46 (9H, s), 1,50-1,55 (1H, m), 1,76-1,83 (1H, m), 2,02-2,07 (4H, m), 2,25-2,34 (1H, m), 2,43-2,52 (1H, m), 2,49 (2H, s a), 2,84-2,91 (1H, m), 3, 21-3, 74 (1H, m), 4,76 (1H, d J = 11 Hz), 4,85 (1H, d J = 11 Hz), 5,27 (1H, s).
12(12-g)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,90 (3H, d, J = 6 Hz), 0,92 ((3H, d, J = 6 Hz), 1,40-1,50 (2H, m), 1,44 (18H, s), 1,75-1,81 (1H, m), 1,95-2,05 (5H, m), 2,25 (2H, dd, J = 14, 22 Hz), 2,35-2,46 (1H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,30-3,41 (2H, m), 4,98-5,04 (1H, m), 5,33 (1H, s).

[Tabla 6]

12(12-b)	RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 0,90 (3H, d, J = 6 Hz), 0,92 ((3H, d, J = 6 Hz), 1, 48 (1H, dd, J = 7, 13 Hz), 1,81 (1H, sep., J = 6 Hz), 2,02-2,08 (4H, m), 2,43-2,51 (3H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,16 (2H, dd, J = 13, 23 Hz), 5,37 (1H, s). Anal. calc. para C ₁₄ H ₂₃ NO ₂ 0,25H ₂ O: C, 69,58: H, 9,79: N, 5,80: Encontrado C, 69,31: H, 10,01: N, 6,08, IR (KBr): cm ⁻¹ : 2951, 2905, 1541, 1461, 1398, EM (IE): m/z: 237 (M) ⁺ . Pf. 171-174 °C.
13 (13-b)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,85-0,92 (6H, m), 1,13-1,33 (2H, m), 1,37-1,65 (3H, m), 2,12-2,16 (1H, m), 3,63-3,69 (2H, m), 4,99-5,10 (2H, m), 5,90 (1H, m).
13(13-d)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,86-0,96 (6H, m), 1,10-2,05 (4H, m), 2,07-2,31 (2H, m), 2,40-2,84 (3H, m), 3, 72 (3H, s), 4,03-4,28 (1H, m), 4,97-5,09 (2H, m), 5,74-5,96 (1H, m).
13(13-e)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,86-0,97 (6H, m), 1,13-1,79 (4H, m), 1,97-2,31 (2H, m), 2,47-2,69 (2H, m), 4,06-4,26 (1H, m), 4,99-5,12 (2H, m), 5,74-5,97 (1H, m).
13(13-f)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,83 (isómero X3H, d, J = 7,0 Hz), 0,84 (isómero X3H, d, J = 7,0 Hz), 1,04 (isómero X3H, d, J = 7,0 Hz), 1,33-1,52 (2H, m), 2,22-2,37 (2H, m), 2,85-2,88 (3H, m), 3,16-3,24 (1H, m), 4,17-4,22 (1H, m), 5,24 (1H, a).
13(13-g)	1H-MR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: mezcla E/Z 0,84 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,02-1,04 (3H, m), 1,29-1,48 (2H, m), 1,45 (isómero A9H, s), 1,49 (isómero B9H, s), 2,10-2,25 (2H, m), 2,40-2,68 (2H, m), 286-296 (isómero B1H+1H, m), 3,29 (isómero A1H, m), 3,85 (isómero A1H, a), 4,29 (isómero B1H, a), 5,24 (isómero A1H, a), 5,34 (isómero B1H, m), 5,46 (isómero A1H+ isómero B1H, m).
13(13-h)	RMN 1H (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,86 (isómero X3H, t, J = 7, 3 Hz), 0,87 (isómero X3H, t, J = 7,3 Hz), 1,05 (isómero X3H, d, J = 7,3 Hz), 1,06 (isómero X3H, d, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, s), 1,33-1,57 (3H, m), 2,03 (isómero X1H, d, J = 16, 1 Hz), 2,08 (isómero X1H, d, J = 16, 1 Hz), 2,29-2,32 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,43-2,52 (1H, m), 2,88 (1H, sep. J=7,3 Hz), 3,21 (1H, a), 4,75 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,86 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,28 (1H, s).
13(13-i)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,86 (isómero X3H, t, J = 7, 4 Hz), 0,87 (isómero X3H, t, J=7,4 Hz), 1,04 (isómero X3H, d, J = 7,0 Hz), 1, 06 (isómero X3H, d, J = 7,0 Hz), 1,33-1,51 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,92-1,99 (1H, m), 1,99-2,06 (1H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,25 (1H, dd, J = 2,7, 13,7 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 2,0, 13,7 Hz), 2,38-2,48 (1H, m), 2,72 (1H, sep, J = 7,8 Hz), 2,85 (2H, s), 2,94 (1H, a), 5,38 (1H, m).
13(13-j)	Pf. 151-154 °C: RMN 1H (400 MHz, CD3OD) δ ppm: 0,87 (isómero X3H, t, J = 7,4 Hz), 0,90 (isómero X3H, t, J=7,4 Hz), 1,06 (isómero X3H, d, J = 7,0 Hz), 1,08 (isómero X3H, d, J = 7,0 Hz), 1,39 (1H, m), 1,44-1,53 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,28 (1H, sep, J = 6,6 Hz), 2,46 (1H, m), 2,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 2,85 (1H, sep, J = 7,4 Hz), 3,11 (1H, a), 3,14 (1H, d, J = 129 Hz), 3,20 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), EM (IEN+) m/z: 292 (M + Na + MeOH)+, 282 (M + 2Na - H)+, 260 (M + Na)+, 238 (M + H)+ HREM (IEN+) calc. para (M + Na)+: 260, 16265, Encontrado 260, 16353 (0,88 mmol).
14(14-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,11-1,21 (2H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,48-1,73 (5H, m), 1,80-1,87 (1H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,21-2,35 (2H, m), 4,13 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,98 (1H, ddd, J = 1,2, 2,0, 10,2 Hz), 5,05 (1H, dd, J = 1,2, 17,2 Hz), 5,75 (1H, ddt, J = 10,2, 17,2, 7,0 Hz).
14(14-b)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,09-1,20 (2H, m), 1,30 (1H, dd, J = 5,9, 6,3 Hz), 1,40-1,67 (5H, m), 1,71-1,85 (3H, m), 2,13 (1H, ddt, J = 7,8, 14,1, 1,2 Hz), 2,30 (1H, dddt, J = 4,3, 6,6, 14,1, 1,6 Hz), 3,58 (1H, dt, J = 10,6, 5,9 Hz), 3,69 (1H, ddd, J = 4,3, 6,3, 10,6 Hz), 5,02 (1H, dtt, J = 10,2, 1,2, 1,6 Hz), 5,09 (1H, ddt, J = 1,2, 17,2, 1,6 Hz), 5,87 (1H, dddd, J = 6,6, 7,8, 10,2, 17,2 Hz).
14 (14-d)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,11-1,26 (2H, m), 1,33-1,68 (5H, m), 1,70-2,01 (3H, m), 2,41-2,73 (2H, m), 3, 72 (3H, s), 4,11-4,24 (1h, m), 5,06 (isómero A1H, ddd, J = 1,6, 3,5, 15,6 Hz), 5,08 (isómero B1H, ddd, J = 1,6, 3,5, 15,6 Hz), 5,84-5,97 (1H, m).
14(14-e)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,12-1,26 (2H, m), 1, 40-1, 67 (5H, m), 1,71-2,01 (3H, m), 2,19-2,27 (2H, m), 2,46-2,71 (2H, m), 4,18-4,25 (1H, m), 5,00-5,03 (1H, m), 5,06-5,10 (isómero A1H, m), 5,07-5,12 (isómero B1H, m), 5,84-5,97 (1H, m).
14(14-f)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,36-1,45 (2H, m), 1,54-1,62 (2H, m), 1, 62-1, 69 (2H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 2,30-2,38 (1H, m), 2,54 (1H, quint., J = 8,2 Hz), 2,76-2,83 (3H, m), 3,14-3,24 (1H, m), 4,16-4,21 (1H, m), 5,23 (1H, m).
14(14-g)	RMN 1H (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm: mezcla E/Z 1,39-1,59 (13H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 1,18-1,83 (2H, m), 2,18-2,23 (1H, m), 2,51 (1H, quint., J = 7,8 Hz), 2,60-2,68 (2H, m), 2,85-2,94 (isómero B1H+1H, m), 3,29 (isómero A1H, ddd, J = 2,9, 5,9, 12,5 Hz), 3,85 (isómero A1H, a), 4,28 (isómero B1H, a), 5,23 (isómero A1H, s), 5,34 (isómero B1H, m), 5,45 (1H, m).
14(14-h)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,38-1,52 (12H, m), 1,56-1,72 (4H, m), 1,82 (2H, m), 2,08 (1H, d, J = 16,4 Hz), 2,29 (m, ddd, J = 27, 9,0, 12,9 Hz), 2,46 (2H, s), 2,49-2,59 (2H, m), 2,86 (1H, quint., J = 7,8 Hz), 3,20 (1H, a), 4,74 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,85 (1H, d, J=11,7 Hz), 5,26 (1H, s).

[Tabla 7]

14(14-i)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,37-1,49 (12H, m), 1, 55-1, 71 (4H, m), 1, 82 (2H, m), 1,95 (1H, ddd, J = 2,7, 9,0, 12, 5 Hz), 2,04 (1H, m), 2,23 (1H, d, J = 14, 1 Hz), 2,31 (1H, d, J = 14, 1 Hz), 2,48 (1H, m), 2,55 (1H, quint., J = 8,6 Hz), 2,73 (1H, quint., J = 7,4 Hz), 2,85 (2H, s), 2,94 (1H, a), 5,83 (1H, s).
14(14-j)	Pf. 168 °C (descompuesto); RMN 1H (500 MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 1,44-1,52 (3H, m), 1,56-1,73 (4H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 2, 05 (1H, ddd, J=2,9, 8,8, 11,7 Hz), 2,07-2,10 (1H, m), 2,48-2,53 (3H, m), 2,58 (1H, quint. J=8,3 Hz), 2,85 (1H, quint., J = 7,8 Hz), 3,09 (1H, m), 3,13 (1H, d, J = 13, 2 Hz), 3,18 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,39 (1H, s); IR (KCl) v máx. 1616,1, 1305,2, 1395,2 cm ⁻¹ : EM (IEN+) m/z: 272 (M + Na) ⁺ , 250 (M+H) ⁺ ; HREM (IEN+) calc. para (M + H) ⁺ : 250,18070, Encontrado 250, 18174 (1,04 mmu).
15(15-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 2,11-2,29 (4H, m), 2,35-2,49 (1H, m), 5,05(4H, d, J = 12,9 Hz), 5,665,82 (3H, m), 6,93(1H, ddd, J = 1,2, 8,6, 15,8 Hz).
15(15-b)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: Isómero principal 1,45 (9H, s), 2,18-2,22 (1H, m), 2,58-2,71 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,87-3,88 (1H, m), 5,02-5,09 (2H, m), 5,28-5,50(2H, m), 5,80-5,90 (1H, m). Isómero menor: L 47 (9H, s), 2,18-2,22 (1H, m), 2,58-2,71 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 4,31-4,32 (1H, m), 5,02-5,09 (2H, m), 5,28-5,50(2H, m), 5,80-5,90 (1H, m).
15(15-c)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,52 (1H, dd, J = 7,6, 13,2 Hz), 2,05-2,10(1H, 2,30 (1H, ddd, J = 2,4, 7,6, 13,2 Hz), 2,47 (2H, s), 2,51 (1H, dd, J = 8,6, 16,4 Hz), 2,86 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 2,88(2H, d, 6,7 Hz), 3,22-3,23 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 11, 7 Hz), 4,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,05-5,11 (2H, m), 5,32 (1H, s), 5,81-5, 91(1H, m).
15(15-d)	Pf.: 175-176 °C RMN 1H (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 1,49(1H, dd, J = 7,5, 12,2 Hz), 2,03-2,09(2H, m), 2,46(1H, d, J = 16,2 Hz), 2,49(1H, dd, J = 8,7, 15,5 Hz), 2,51(1H, d, J = 16,2 Hz), 2,86(1H, quint., J = 7,5 Hz), 2,89(2H, d, J=5,0 Hz), 3,10-3,12(1H, m), 3,19(1H, d, J = 13,1 Hz), 3,19(1H, d, J = 13,1 Hz), 5,10-5,01(2H, m), 5,42(1H, d, J = 1,7 Hz), 5,94-5,84(1H, m), IR (KBr): cm ⁻¹ : 2948, 2900, 2835, 1563, 1542, 1525, 1397, 1383, 910, 663, EM (EI): m/z: 221 (M) ⁺ . Anal. calc. para C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ : C, 70,56; H, 8,65; N, 6,33; Encontrado C, C, 69,69; H, 8,73; N, 6,31,
16(16-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,27(3H, t, J = 7,0 Hz), 1,34(3H, d, J = 7,0 Hz), 2,31-2,38(2H, m), 2,56-2,74(2H, m), 3,52(1H, c, J = 7,0 Hz), 4,19(2H, c, J = 7,0 Hz), 4,98, 5,00, 5,02, y 5,05(total 2H, cada uno dd, J = 1,5, 3, 1 Hz, 1,6, 3, 1 Hz, 1,6, 3,2 Hz y 1,6, 3,2 Hz), 5-75-5,85(1H, m).
16(16-b)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,20 y 1,23(total 3H, cada uno d, J = 7,0 and 7,4 Hz), 1,29(3H, t, J = 7,0 Hz), 1,43-1,66(2H, m), 2,09-2,34(2H, m), 2,47- 2,57(1H, m), 3,63-3,73 y 3,88-3,95(total 1H, cada uno m), 4,18(2H, c, J = 7,0 Hz), 4,97, 5,00, 5,04, y 5,08(total 2H, cada uno m), 5,77-5,89(1H, m).
16(16-c)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: L 23 y 1,27(total 3H, cada uno d, J = 7,4 and 7, 1 Hz), 1,47-1,73(2H, m), 2,10-2,33(2H, m), 2,53- 2,67(1H, m), 3,69-3,76 y 3,93-4,02(total 1H, cada uno m), 4,99, 5,02, 5,05, y 5,09(total 2H, cada uno m), 5,79-5,89(1H, m).
16(16-d)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,29(3H, s), 2,44 and 2,48(1H, d, J = 18,0 Hz), 2,59-2,65(1H, m), 2,75 (1H, dd, J = 5,9, 18, 1 Hz), 2,90(1H, dd, J = 7,8, 17,6 Hz), 3,18(1H, dd, J = 8,8, 18,1 Hz), 5,45-5,98(1H, m), 5,82-5,86(1H, m).
16(16-e)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,26(3H, s), 1,46(9H, s), 2,30(1H, d, J = 16,9 Hz), 2,47-2,60(2H, m), 2,68-2,75(1 H, m), 3,30(1H, ddd, J = 2,4, 9,7, 17,9 Hz), 5,44-5,47(1H, m), 5,48-5,49(1H, m), 5,71-5,74 (1H, m).
16(16-f)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,41(3H, s), 1,48(9H, s), 1,60(1H, dd, J=5,4, 11,2 Hz), 2,10-2,16(1H, m), 2,55(2H, s), 2,57-2,68(3H, m), 5,52-5,55(1H, m), 5,87-5,90(1H, m), subproducto: RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,10 (3H, s), 1,48(9H, s), 2,09(1H, d, J = 7,8, 12,7 Hz), 2,18-2,20 and 2,21-2,22 (total 1H, cada uno m), 2,30(1H, dd, J = 8,8, 12,7 Hz), 2,51(1H, dd, J = 7,3, 7,9 Hz), 2,60-2,66(1H, m), 2,72(2H, dd, J = 16,1, 24,4 Hz), 5,82-5,86(1H, m), 5,87-5,91(1H, m).
16(16-g)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,45, 1,46 y 1,48(total 18H, cada uno s), 1,54-1,62(4H, m), 2,00-2,20 (2H, m), 2,55(2H, s), 2,55-2,69(2H, m), 3,28(1H, dd, J = 5,4, 13,7 Hz), 3,62(1H, dd, J = 6,9, 13,2 Hz), 5,52-5,55(1H, m), 5,88-5,91(1H, m).
16(16-h)	RMN 1H (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 1,12(3H, s), 1,37(1H, dd, J = 7,3, 12,2 Hz), 2,02(1H, dd, 8,8, 12,2 Hz), 2,08-2,10 and 2,11-2,13(total 1H, cada uno m), 2,44(1H, dd, J = 7,3, 15,2 Hz), 2,52(2H, s), 2,52-2,59(1H, m), 3,19(1 H, d, J = 13,2 Hz), 3,32(1H, d, J = 13,2 Hz), 5,74-5,80(2H, m), IR (KBr) cm ⁻¹ : 2904, 1568, 1516, 1395, 1381 EM (FAB): m/z: 196 (M+H) ⁺ , 234 (M+K) ⁺ Pf. 145-148 °C.

ES 2 433 890 T3

[Tabla 8]

17(17-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,03 (1,04) (3H, d, J = 3 Hz), 1,31-1,40 (1H, m), 1,51-1,66 (1H, m), 2,34-2,54 (3H, m), 2,79 (2,86) (1H, d, J = 4 Hz), 3,71 (3,72) (3H, s), 4,01-4,11 (1H, m), 4,93-5,08 (2H, m), 5,60-5,80 (1H, m).
17(17-c)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: principal 0,95 (3H, d, J = 7 Hz), 1,45 (9H, s), 2,43-2,70 (2H, m), 2,85-23,20 (2H, m), 3,94 (1H, s a), 5,49 (1H, s a), 5,56-5,58 (1H, m), 5,77-5,79 (1H, m).
17(17-d)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,91 (3h, d, J = 7 Hz), 1,45 (9H, s), 1,45-1,50 (1H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,30-3,35 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 12 Hz), 4,86 (1H, d, J = 12 Hz), 5,58-5,62 (1H, m), 5,70-5,77 (1H, m), 5,90-5,93 (1H, m).
17(17-e)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,89 (3h, d, J = 7 Hz), 1,53 (18H, s), 2,01 (1H, m), 2,19 (1H, d, J = 12 Hz), 2,25 (1H, d, J = 12 Hz), 2,42-2,46 (1H, m), 2,85-3,20 (2H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 5,0 (1H, s a), 5,65-5,70 (1H, m), 5,82-5,89 (1H, m).
17(17-f)	RMN 1H (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,47-1,53 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,42-2,55 (3H, m), 3,15-3,30 (3H, m), 5,70-5,76 (1H, m), 5,90-5,93 (1H, m). 1R (KBr): cm ⁻¹ : 2952, 1618, 1560, 1514, 1394, EM (EI): m/z: 196 (M) ⁺ . Anal. calc. para C ₁₄ H ₂₃ NO ₂ ·0,2H ₂ O: C, 66,50; H, 8,82; N, 7,05; Encontrado C, 66,55, H, 8,60; N, 7,17, Pf. 148-152 °C
18 (18-a)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 1,27 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,74-1,87 (1H, m), 2,11-2,32 (2H, m), 2,43-2,58 (2H, m), 3,32 (1H de menor, d, J = 4,3 Hz), 3,40 (1H de principal, d, J = 5,5 Hz), 3,49-3,64 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,10-4,26 (3H, m), 4,38-4,45 (2H, m), 5,00-5,09 (2H, m), 5,70-5,81 (1H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23-7,26 (2H, m).
18(18-b)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 1,7-1,84 (1H de principal, m), 1,89-1,96 (1H de menor, m), 2,11-2,31 (2H, m), 2,46-2,60 (2H, m), 3,47-3,70 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,08-4,15 (1H de principal, m), 4,21-4,25 (1H de menor, m), 4,39-4,48 (2H, m), 5,03-5,09 (2H, m), 5,68-5,79 (1H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz).
18(18-c)	RMN 1H (CDCl ₃ , 500 MHz): Isómero principal: δ 1,45 (9H, s), 2,27-2,31 (1H, m), 2,66-2,74 (2H, m), 2,92-3,01 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,93 (1H, s a), 4,06 (2H, s), 4,44 (2H, s), 6,47 (1H, s a), 5,56 (1H, s a), 6,87-6,90 (2H, 7,26-7,31 (2H, m). Isómero menor: (picos detectables): δ 1,48 (9H, s), 2,45-2,52 (1H, m), 3,29-3,36 (2H, m), 4,08 (2H, s), 4,35 (1H, s a), 5,37 (1H, s a), 5,77 (1H, s a).
18(18-d)	RMN 1H (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,55-1,60 (1H, m), 2,16 (1H, s a, J = 16,6 Hz), 2,30-2,35 (1H, m), 2,49 (2H, s), 2,58 (1H, dd, J = 7,8, 16,6 Hz), 2,89-2,96 (1H, m), 3,29 (1H, s a), 3,81 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,78 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,84 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,59 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,27 (2H, d, J = 9,8 Hz).
18(18-e)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 1,42-1,46 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,45 (9H, s), 2,03-2,13 (2H, m), 2,23 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,29 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,50-2,57 (1H, m), 2,85-2,94 (1H, m), 3,06 (1H, s a), 3,35 (1H, dd, J = 6,3, 13,9 Hz), 3,43 (1H, dd, J = 6,7, 13,9 Hz), 3,81 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,99 (1H, s a), 5,67 (1H, s a), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz).
18(18-f)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 1,43-1,47 (1H, m), 1,45 (18H, s), 2,04-2,13 (2H, m), 2,23 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,29 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,43-2,53 (1H, m), 2,82-2,96 (1H, m), 3,07 (1H, s a), 3,35 (1H, dd, J = 6,3, 14,1 Hz), 3,43 (1H, dd, J = 6,3, 14,1 Hz), 4,25 (2H, s a), 4,99 (1H, s a), 5,65 (1H, s a).
18(18-g)	RMN 1H (CD ₃ OD, 400 MHz): δ 1,54 (1H, dd, J=7,8, 12,5 Hz), 2,06 (3H, s), 2,06-2,17 (2H, m), 2,48 (2H, s), 2,55 (1H, dd a, J = 7,8, 16,4 Hz), 2,88-2,96 (1H, m), 3,15 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,15-3,20 (1H, m), 3,22 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,69 (2H, s), 5,71 (1H, s a). EM (FAB): m/z: 254 (M + 1) ⁺ . Anal. Calc. para C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ : C 61,64; H 7,56; N 5,53; Encontrado: C 60,66, H 7,32; N 5,62, IR (KBr): cm ⁻¹ : 2904, 1742, 1567, 1524, 1381, 1242, Pf. 175-176 °C
19(19-a)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 0,03 (6H, s), 0,88 (9H, s), 2,10-2,17 (1H, m), 2,29-2,36 (1H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 3,59 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,73 (3H, s), 5,00-5,08 (2H, m), 5,67-5,78 (1H, m), 5,85 (1H, d, J = 16,3 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,2, 16,3 Hz).
19(19-b)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 0,04 (6H, s), 0,88 (9H, s), 2,12-2,19 (1H, m), 2,28-2,36 (1H, m), 2,43-2,52 (1H, m), 3,59 (1H, dd, J = 5,9, 9,8 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 5,9, 9,8 Hz), 5,02-5,09 (2H, m), 5,73 (1H, dddd, J = 7,0, 7,0, 10,2, 17,2 Hz), 5,86 (1H, dd, J = 1,2, 15,6 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,2, 15,6 Hz).

[Tabla 9]

19(19-c)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): Isómero principal: δ 0,07 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,45 (9H, s), 2,18-2,25 (1H, m), 2,59-2,73 (2H, m), 2,92-3,01 (1H, m), 3,31 (1H, ddt, J = 2,7, 8,6, 18,4 Hz), 3,88-3,94 (1H, m), 4,21 (2H, s a), 5,46-5,50 (2H, m). Isómero menor: (picos detectables): δ 1,48 (9H, s), 4,30-4,35 (1H, m), 4,23 (2H, s a), 5,35-5,36 (1H, m), 5,69-5,71 (1H, m).
19(19-d)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): Isómero principal: δ 1,45 (9H, s), 2,28 (1H, d a, J = 16,4 Hz), 2,64-2,74 (2H, m), 2,93-3,04 (1H, m), 3,33 (1H, ddt, J = 2,7, 8,6, 18,4 Hz), 3,91-3,96 (1H, m), 4,23 (2H, d a, J = 4,3 Hz), 5,47-5,49 (1H, m), 5,52-5,55 (1H, m). Isómero menor: (picos detectables): δ 1,49 (9H, s), 2,45-2,54 (1H, m), 4,33-4,38 (1H, m), 5,37-5,39 (1H, m), 5,74-5,77 (1H, m).
19(19-e)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,56-1,62 (1H, m), 2,12-2,19 (1H, m), 2,33 (1H, ddd, J = 2,7, 9,0, 12,9 Hz), 2,49 (2H, s), 2,51-2,59 (1H, m), 2,88-2,97 (1H, m), 3,27-3,31 (1H, m), 3,37 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,78 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,56-5,59 (1H, m).
19(19-f)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 1,43-1,46 (1H, m), 1,44 (18H, s), 2,03-2,12 (2H, m), 2,23 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,29 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,47-2,55 (1H, m), 2,82-2,94 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,35 (1H, dd, J = 6,3, 13,7 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 6,3, 13,7 Hz), 4,02 (2H, s), 4,99 (1H, s a), 5,64 (1H, s a).
19(19-g)	RMN 1H (CD ₃ OD, 400 MHz): δ 1,53 (1H, dd, J = 7,4, 12,5 Hz), 2,09 (1H, ddd, J = 2,7, 8,6, 12,5 Hz), 2,10-2,16 (1H, m), 2,48-2,56 (1H, m), 2,50 (2H, s), 2,87-2,95 (1H, m), 3,16 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,16-3,20 (1H, m), 3,22 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,33 (3H, s), 4,04 (2H, s), 5,68 (1H, s a). EM (FAB): m/z: 226 (M + 1) ⁺ . Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₉ NO ₃ : C 63,98; H 8,50; N 6,22; Encontrado C 62,83; H 8,37; N 6,21, IR (KBr): cm ⁻¹ : 2903, 1565, 1525, 1397, 1382, 1103, Pf. 160-162 °C
20(20-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,87 (1,5H, d, J = 7 Hz), 0,92 (1,5H, d, J = 1,5 Hz), 1,16 (1,5H, s), 1,20 (1,5H, s), 1,60-1,72 (2H, m), 2,38-2,60 (3H, m), 3,51 (0,5H, s), 3,54 (0,5H, s), 3,73 (3H, s), 4,98-5,05 (2H, m), 5,73-5,82 (1H, m).
20(20-c)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,60 (3H, s a), 1,64 (3H, s a), 2,59-2,84 (4H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 3,65-3,73 (1H, m), 5,38-5,40 (0,1H, m), 5,45-5,50 (0,9H, m).
20(20-d)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,44 (9H, s), 1,58 (3H, s a), 1,54-1,60 (2H, m), 1,68 (3H, s a), 2,05-2,21 (2H, m), 2,44 (1H, d, J = 17 Hz), 2,52 (1H, d, J = 17 Hz), 2,65-2,74 (1H, m), 3,16-3,23 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 12 Hz), 4,88 (1H, d, J = 12 Hz).
20(20-e)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,52-1,56 (1H, m), 1,53 (9H, s), 1,56 (9H, s), 1,61 (3H, s a), 1,66 (3H, s a), 2,15-2,30 (2H, m), 2,40-2,70 (2H, m), 2,90-2,98 (1H, m), 3,26-3,51 (2H, m), 4,94-5,05 (1H, s a).
20(20-f)	RMN 1H (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 1,45-1,55 (1H, m), 1,62 (3H, s a), 1,70 (3H, s a), 2,05-2,20 (2H, m), 2,35 (3H, s a), 2,50-2,57 (3H, m), 2,68-2,74 (1H, m), 2,95-3,02 (1H, m), 3,32-3,36 (2H, m), 7,20-7,24 (2H, m), 7,68-7,72 (2H, m). Anal. calc. para C ₁₉ H ₂₇ NO ₅ S: C, 59,58; H, 7,19; N, 3,75; S, 8,59; Encontrado C, 59,82; H, 7,13; N, 3,67; S, 8,41, IR (KBr): cm ⁻¹ : 1725, 1516, 1235, 1162, 1120, EM (IE): m/z: 210 (M) ⁺ . Pf. 186-189 °C.
21(21-b)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,08(3H, t, J=7,6 Hz), 1,39 (1H, dd, J = 7,6, 12,1 Hz), 1,44 (18H, s), 1,98-2,02(2H, m), 2,12 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,22(1H, d, J = 14,5 Hz), 2,27(1H, d, J = 14,5 Hz), 2,46-2,50(1H, m), 2,80-2,88(1H, m), 2,99-3,00(1H, m), 3,33(1H, dd, J = 6,2, 13,7 Hz), 3,41(1H, dd, J = 6,2, 13,7 Hz), 5,00 (1H, ancho), 5,33(1H, d, J = 1,6 Hz). [α] _D 25D-90,6° (c=1,37, CHCl ₃).
21(21-c)	Pf. 182-183 °C [α] _D 25D -110,3° (c=0,85, MeOH). RMN 1H (400 MHz CD ₃ OD): δ ppm: 1,10(3H, t, J=7,4 Hz), 1,48(1H, dd, J = 7,5, 12,5 Hz), 2,03-2,08(2H, m), 2,14(2H, c, J = 7,4 Hz), 2,46(1H, d, J = 16,2 Hz), 2,46-2,55(1H, m), 2,51(1H, d, J = 16,2 Hz), 2,85(1H, quint, J=7,5 Hz), 3,09-3,10(1H, m), 3,14(1H, d, J = 13,0 Hz), 3,18(1H, d, J = 13,0 Hz), 5,38(1H, dd, J = 1,7, 3,7 Hz). IR (KBr): cm ⁻¹ : 2962, 2928, 2897, 2877, 1559, 1527, 1403, EM (FAB): m/z: 210 (M+1) ⁺ , 232 (M+Na) ⁺ . Anal. calc. para C ₁₂ H ₁₉ NO ₂ = C, 68,87; H, 9,15; N, 6,69; Encontrado C, 65,55; H, 9,16; N, 6,45,

[Tabla 10]

22	<p>Pf. 171-172 °C $[\alpha]_{25D} -59,6^\circ$ (c=1,02, MeOH) RMN 1H (40 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,11(3H, t, J = 7,4 Hz), 1,51(1H, dd, 7,4, 12,7 Hz), 2,06-2,20 (4H, m), 2,37(3H, s), 2,49-2,56(1H, m), 2,51(2H, s), 2,87(1H, quint., J = 7,4 Hz), 3,12-3,14(1H, m), 3,28(1H, d, J = 13,5 Hz), 3,33(1H, d, J = 13,5 Hz), 5,31-5,32(1H, m), 7,21-7,25(2H, m), 7,69-7,72(2H, m), IR (KBr): cm^{-1}: 3155, 2963, 1707, 1497, 1410, 1236, 1163, 1037, 812, 687, 567, EM (FAB+): m/z: 210 (libre+H)⁺ : (FAB-): m/z: 208 (libre-H)⁻, 171 (TsOH-H)⁻. Anal. calc. para C19H27NO5S: C, 59,82; H, 7,21; N, 3,67; S, 8,41: Encontrado C, 59,16; H, 7,21; N, 4,10; S, 8,53,</p>
23 (23-a)	<p>RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,08(3H, t, J = 7,6 Hz), 1,39(1H, dd, J = 7,6, 12,1 Hz), 1,44(18H, s), 1,98-2,02(2H, m), 2,12 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,22(1H, d, J = 14,5 Hz), 2,27(1H, d, J = 14,5 Hz), 2,46-2,50(1H, m), 2,80-2,88(1H, m), 2,99-3,00(1H, m), 3,33(1H, dd, J = 6,2, 13,7 Hz), 3,41(1H, dd, J = 6,2, 13,7 Hz), 5,00(1H, ancho), 5,33(1H, d, J = 1,6 Hz). $[\alpha]_{21D} +68,1^\circ$ (c=1,37, CHCl3)</p>
23(23-b)	<p>RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,10(3H, t, J = 7,4 Hz, Et), 1,48(1H, dd, J = 7,5, 12,5 Hz), 2,03-2,08 (2H, m), 2,14(2H, c, J = 7,4 Hz, Et), 2,46(1H, d, J = 16,2 Hz), 2,46-2,53(1H, m), 2,51(1H, d, J = 16,2 Hz), 2,85 (1H, quint., J = 7,5 Hz), 3,09-3,10(1H, m), 3,14 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,18(1H, d, J = 13,0 Hz), 5,38(1H, dd, J = 1,7, 3,7 Hz). Pf. 163-166 °C IR (KBr): cm^{-1}: 2963, 2926, 2877, 1560, 1527, 1402 EM (FAB): m/z: 210 (M+H)⁺, 232 (M+Na)⁺, Anal. calc. para C12H19NO2 0,7 H2O: C, 64,95; H, 9,30; N, 6,30: Encontrado C, 64,97; H, 9,08; N, 6,41, $[\alpha]_{21D} +96,2^\circ$ (c=1,0, MeOH)</p>
21(24-a)	<p>RMN 1H (CDCl3, 400 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,56-1,61 (1H, m), 2,15 (1H, d a, J = 17,2 Hz), 2,34 (1H, ddd, J = 2,7, 8,6, 12,5 Hz), 2,49 (2H, s), 2,58 (1H, dd a, J = 7,8, 17,2 Hz), 2,90-2,99 (1H, m), 3,28 (1H, s a), 4,28 (2H, s), 4,78 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,58 (1H, s a).</p>
24 (24-b)	<p>RMN 1H (CDCl3, 400 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,55-1,60 (1H, m), 2,04 (3H, s), 2,20 (1H, d a, J = 16,4 Hz), 2,34 (1H, ddd, J = 2,7, 9,0, 12,9 Hz), 2,49 (2H, s), 2,64 (1H, dd a, J = 7,8, 16,4 Hz), 2,89-2,98 (1H, m), 3,24 (2H, s), 3,28 (1H, s a), 4,77 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,48 (1H, s a).</p>
24(24-c)	<p>RMN 1H (CDCl3, 500 MHz): δ 1,41-1,48 (1H, m), 1,44 (18H, s), 2,03 (3H, s), 2,05-2,09 (1H, m), 2,17 (1H, d a, J = 16,1 Hz), 2,24 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,28 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,57 (1H, dd a, J = 8,8, 16,1 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,07 (1H, s a), 3,22 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,26 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 5,9, 13,7 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 5,9, 13,7 Hz), 5,00 (1H, s a), 5,55 (1H, s a).</p>
24(24-d)	<p>Pf.: 165-167 °C. RMN 1H (D3OD, 500 MHz): δ 1,51 (1H, dd, J = 7,3, 12,2 Hz), 2,02 (3H, s), 2,09 (1H, ddd, J = 2,4, 8,8, 12,2 Hz), 2,21 (1H, d a, J = 16,6 Hz), 2,51 (2H, s), 2,58 (1H, dd a, J = 7,8, 16,6 Hz), 2,87-2,94 (1H, m), 3,15 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,15-3,19 (1H, m), 3,21 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,23 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,27 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,58 (1H, s a). EM (FAB): m/z: 242 (M + 1)⁺. Anal. Calc. para C12H19NO2S: C 59,72; H 7,93; N 5,80; S 13,29: Encontrado: C 58,72; H 8,03; N 5,71; S 13,12, IR (KBr): cm^{-1}: 2906, 2632, 1542, 1398, 1283,</p>
25(25-b)	<p>RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,40-1,50 (1 H, m), 1,43(9H, s), 1,51(9H, s), 1,81(3H, s), 1,96-2,08(2H, m), 2,27(2H, dd, J = 23 Hz, 14 Hz), 2,43-2,52(1H, m), 2,81-2,91(1H, m), 3,0(1H, s), 3,31-3,46(2H, m), 5,0(1H, s a), 5,34(1H, m)</p>
25(25-c)	<p>RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,46-1,53 (1 H, m), 1,80(3H, s), 2,1-2,17(2H, m), 2,42-2,54(3H, m), 2,78-2,90(1H, m), 3,07-3,15(1H, m), 5,25-5,30(1H, m), 7,37-7,44(3H, m), 7,78-7,84(2H, m)</p>
25(25-d)	<p>RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,40 (1H, dd J=7,6, 12,3 Hz), 1,79 (3H, s), 2,02-2,08(2H, m), 2,43-2,50 (1H, m), 2,45 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,51 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,85 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,05-3,12 (1H, m), 3,13 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,17 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,36 (1H, t, J = 1,6 Hz). IR (KBr): cm^{-1}: 2946, 2927, 2905, 2832, 1564, 1525, 1396, 1384, EM (FAB): m/z: 196 (M+H)⁺, 218 (M+Na)⁺, Anal. calc. para C11H17NO2: C, 67,66; H, 8,78; N, 7,17; Encontrado: C, 67,53; H, 8,90; N, 7,28, $[\alpha]_{21D} -140,4^\circ$ (c=1,23, MeOH)</p>

[Tabla 11]

26(26-a)	<p>RMN 1H (400 MHz, CDCl3) :δ ppm: 1,40-1,50 (1 H, m), 1,43(9H, s), 1,51(9H, s), 1,81(3H, s), 1,96-2,08(2H, m), 2,27(2H, dd, J = 23 Hz, 14 Hz), 2,43-2,52(1H, m), 2,81-2,91(1H, m), 3,0(1H, s), 3,31-3,46(2H, m), 5,0(1H, s a), 5,34(1H, m)</p>
26(26-b)	<p>RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,46-1,53 (1 H, m), 1,80(3H, s), 2,1-2,17(2H, m), 2,42-2,54(3H, m), 2,78-2,90(1H, m), 3,07-3,15(1H, m), 5,25-5,30(1H, m), 7,37-7,44(3H, m), 7,78-7,84(2H, m)</p>

(Continuación)

26 (26-c)	RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,40 (1H, dd, J = 7,6, 12,3 Hz), 1,79 (3H, s), 2,02-2,08(2H, m), 2,43-2,50 (1H, m), 2,45 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,51 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,85 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,05-3,12 (1H, m), 3,13 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,17 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,36 (1H, t, J = 1,6 Hz). IR (KBr): cm^{-1} : 2946, 2927, 2905, 2832, 1564, 1525, 1396, 1384, EM (FAB): m/z: 196 (M+H) ⁺ , 218 (M+Na) ⁺ . Anal. calc. para C ₁₁ H ₁₇ NO ₂ : C, 67,66; H, 8,78; N, 7, 17: Encontrado: C, 67,46; H, 8,89; N, 7,25, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +130,71^\circ$ (c=1,41, MeOH)
27(27-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,90(1,5H, d, J = 6,4 Hz), 0,95(1,5H, d, J = 6,4 Hz), 1,18(1,5H, s), 1,23(1,5H, s), 1,63-1,78(1H, m), 2,39-2,64 (4H, m), 4,98-5,08(2H, m), 5,72-5,86(1H, m)
27(27-b)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: Isómero principal 1,42(9H, s), 1,56(3H, s), 1,60(3H, s), 2,07-2,20(1H, m), 2,51-2,67(2, m), 2,69-2,83(1H, m), 3,17-3,31(1H, m), 3,59-3,70(1H, m)
27(27-d)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,47(9H, s), 1,61 (3H, s), 1,71(3H, s), 2,04-2,27(2H, m), 2,51-2,78(2H, m), 2,51(2H, dd, J = 16,6, 43,5 Hz), 2,65-2,79(2H, m), 4,87(2H, dd, J = 11,7, 39,6 Hz)
27(27-e)	RMN 1H (40 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,56(9H, s), 1,58(3H, s), 1,68(3H, s), 2,00-2,35(3H, m), 2,46-2,56(1H, m), 2,62-2,78(1H, m), 2,95-3,02(1H, m), 3,25-3,35(1H, m), 3,46-3,57(1H, m), 4,96-5,08(1H, m)
27(27-f)	RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,47(1 H, dd, J = 7,2, 12,3 Hz), 1,64(3H, s), 2,06-2,1(1H, m), 2,1-2,18(1, m), 2,46-2,55(1H, m), 2,48(2H, dd, J = 16,3, 39,5 Hz), 2,66-2,77(1H, m), 2,87-2,93(1H, m), 3,18(2H, dd, 12,7, 32,9 Hz) EM (FAB): m/z: 210 (M+H) ⁺ .
28(28-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,28(3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50-1,63(1H, m), 1,72-1,83(1H, m), 2,11-2,25(2H, m), 2,42-2,51(1H, m), 3,54-3,7 (2H, m), 4,17(2H, c, J = 7,2 Hz), 4,99-5,07(2H, m), 5,64-5,77(1H, m), 5,81(1H, d, J = 15,6 Hz), 6,77(1H, dd, J = 6,77, 15,6 Hz).
28(28-b)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,58-1,76(1H, m), 1,86-2,03(1H, m), 2,15-2,30(2H, m), 2,44-2,57(1H, m), 4,19(2H, c, J=7,1 Hz), 5,00-5,11(2H, m), 5,64-5,77(1H, m), 5,85(1H, d, J = 15,6 Hz), 6,77(1H, dd, J = 6,77, 15,6 Hz).
28(28-c)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,45(9H, s), 2,08-2,17(1H, m), 2,26-2,37(1H, m), 2,42-2,63(4H, m), 2,83-2,95(1H, m), 3,17-3,29(1H, m), 4,52(1H, t, J = 6,3 Hz), 4,64(1H, t, J = 6,1 Hz), 4,76(1H, d, J = 11,7 Hz), 4,84(1H, d, J = 11,7 Hz), 5,4-5,44(1H, m).
28(28-d)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,44(18H, s), 1,50-1,60(2H, m), 2,01-2,10(2H, m), 2,21(1H, d, J = 14,1 Hz), 2,27(1H, d, J = 14,7 Hz), 2,45-2,60(3H, m), 2,78-2,92(1H, m), 3,00-3,07(1H, m), 3,33(1H, dd, J=6,1, 13,9 Hz), 3,41(1H, dd, J = 6,4, 13,9 Hz), 4,52(1H, t, J = 6,3 Hz), 4,63(1H, t, J = 6,3 Hz), 4,92-5,03(1H, m).
28(28-e)	RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,50(1 H, dd, J = 7,4, 12,1 Hz), 2,03-2,16(2H, m), 2,44-2,61(5H, m), 2,81-2,92(1H, m), 3,15(1H, d, J = 12,9 Hz), 3,20(1H, d, J = 12,9 Hz), 3,10-3,17(1H, m), 4,50(1H, t, J = 6,3 Hz), 4,64(1H, t, J = 6,3 Hz), 5,46-5,53(1H, m). IR (KBr): cm^{-1} : 1627, 1564, 1524, 1398, 1382, EM (FAB): m/z: 228 (M+H) ⁺ . Anal. calc. para C ₁₂ H ₁₈ NFO ₂ : C, 63,42; H, 7,98; N, 6,16; F, 8,36: Encontrado: C, 62,85; H, 8,04; N, 6,22; F, 8, 39,

[Tabla 12]

29(29-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1, 30 (3H, s), 1, 63-1, 71 (1H, m), 2,06-2,20 (2H, m), 2, 52 (1H, d, J = 15,9 Hz), 2,59 (1H, d, J = 15,9 Hz), 3,50 (1H, c, J = 7,4 Hz), 4,97 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,50 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,79-5,87 (1H, m).
29 (29-b)	EM (FAB): m/z: 155(M+H) ⁺ . RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,76 (3H, s), 2,35-2,41 (2H, m), 2,76-2,84 (3H, m), 4,02 (1H, s), 5,46 (1H, s).
29(29-c)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: Isómero principal 1,46 (9H, s), 1,71 (3H, s), 2,22-2,27 (1 H, m), 2,59-2,72 (2H, m), 2,88-2,97 (1H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 3,65-3,68 (1H, m), 5,39 (1H, s), 5,49-5,50 (1H, m); Isómero menor: 1,49 (9H, s), 1, 77 (3H, s), 2, 18-2,27 (1H, m), 2,47-2,97 (2H, m), 2,78-2,85 (1H, m), 2,88-2,97 (1H, m), 4,31-4,32 (1H, m), 5,41-6,42(1H, m), 5,49-5,50(1H, m),
29(29-d)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,44 (9H, s), 1, 65 (1H, dd, J = 7,4, 12,9 Hz), 1, 70 (3H, s), 2,12 (1H, dd, J = 1,6, 17,2 Hz), 2,20-2,25 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,49 (1H, d, J = 17,2 Hz), 2,55 (1H, d, J = 17,2 Hz), 2,85 (1H, quint., J = 7,8 Hz), 3,15-3,17 (1H, m), 4,82(1H, d, J = 12,1 Hz), 4,90(1H, d, J = 12,1 Hz), 5,55(1H, s),

(Continuación)

29(29-e)	Pf. 160 °C (descompuesto). RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,53 (1H, dd, J = 6,9, 12,9 Hz), 1,75 (3H, d, J = 1,8 Hz), 2,08-2,17 (2H, m), 2,46 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,47-2,54 (1H, m), 2,56 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,84 (1H, quint., J = 6,9 Hz), 2,86-2,88 (1H, m), 3,16 (1H, dd, J = 1,2, 13,2 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 1,2, 13,2 Hz), 5,54 (1H, s). IR (KBr): cm^{-1} : 3029, 2950, 2937, 2910, 1889, 2842, 1631, 1589, 1500, 1396, 1188, 1024, 680, 603. EM (FAB): m/z: 196(M+H) ⁺ , 218(M+Na) ⁺ . Anal. calc. para C11H17NO2: C, 67,66; H, 8,78; N, 7,11: Encontrado C, 66,43; H, 8,77; N, 7,11.
30	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,09 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,44 (9H, s), 1,44-1,46 (1H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,13 (2H, c, J = 7,8 Hz), 2,28 (1H, d, J = 14, 1 Hz), 2,35 (1H, d, J = 14, 1 Hz), 2,43-2,51 (1H, m), 2,76 (1H, quint. J=7,6 Hz), 2,92 (2H, s), 2,98-2,99 (1H, m), 5,35-5,35 (1H, m). EM (FAB+): m/z: 296 (M+H) ⁺ , 334 (M+K) ⁺ .
31	Pf. 172-173 °C. [α] _D 20 -68,1° (c 0,98, MeOH). RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,11 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50 (1H, dd, J = 7,5, 12, 6 Hz), 2,08 (1H, d, 16,5 Hz), 2,10-2,20 (3H, m), 2,46-2,56 (3H, m), 2,87 (1H, quint. J=7,5 Hz), 3,12-3,13 (1H, m), 3,28 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,33 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,31 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,39-7,45 (3H, m), 7,80-7,85 (2H, m). IR (KBr): cm^{-1} : 3197, 3149, 3054, 2964, 2927, 2878, 2831, 1714, 1495, 1445, 1410, 1220, 1164, 1123, 1019, 730. EM (FAB+): m/z: 210 (libre+H) ⁺ , (FAB-): m/z: 157 (ácido bencensulfónico -H) ⁻ . Anal. calc. para C18H25NO5S: C, 58,83; H, 6,86; N, 3,81; S, 8,73: Encontrado C, 58,69; H, 6,94; N, 3,99; S, 8,73.
32(32-a)	RMN 1H (40 MHz, CDCl3): δ ppm: 2,06-2,31 (2H, m), 2,82-2,87 (2H, m), 3,11-3,15 (2H, m), 3,68 (3H, s), 5,59-5,61 (1H, m).
32 (32-b)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,94-2,03 (2H, m), 2,65-2,75 (4H, m), 4,00-4,02 (2H, m), 5,31-5,35 (1H, m).
32 (32-c)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,81-2,05 (6H, m), 3,59 (2H, t, J = 7, 1 Hz), 3,73-3,77 (3H, m), 5,03-5,07 (2H, m), 5,88-5,95 (1H, m).
32(32-d)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,66 (1H, dd, J = 4,2, 14,0 Hz), 1,82-1,88 (4H, m), 1,94-2,08 (3H, m), 2,42-2,44 (2H, m), 2,67 (1H, d, J = 3,9 Hz), 3,70 (3H, s), 4,02-4,07 (1H, m), 5,11-5,14 (2H, m), 5,94 (1H, dd, J = 10,3, 17,6 Hz). EM (FAB): m/z: 199 (M+H) ⁺ .
32 (32-e)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,70 (1H, dd, J = 3,9, 14,8 Hz), 1,83-2,11 (7H, m), 2,48-2,50 (2H, m), 4,04-4,10 (1H, m), 5,13-5,17 (2H, m), 5,95 (1H, dd, J = 10,2, 17,6 Hz). EM (FAB): m/z: 185 (M+H) ⁺ , 207 (M+Na) ⁺ .
32(32-f)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: Isómero principal 1,45 (9H, s), 1,79-2,19 (7H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 2,78-2,89 (1H, m), 3,10-3,18 (1H, m), 3,85-3,87 (1H, m), 5,36-5,91 (3H, m) : Isómero menor: 1,47 (9H, s), 1,79-2,19 (7H, m), 2,49-2,54 (1H, m), 2,68-2,76 (2H, m), 4,28-4,10 (1H, m), 5,36-5,91 (3H, m), EM (FAB): m/z: 247 (M+H) ⁺ . 285 (M+K) +.
32(32-8)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,45 (9H, s), L57 (1H, dd, J = 7,6, 12,9 Hz), 1,76-2,05 (6H, m), 2,15 (1H, ddd. J=2,7, 9,0, 12,9 Hz), 2,42 (2H, s), 2,80 (1H, c, J = 7,8 Hz), 3,25 (1H, d, 7,8 Hz), 4,75 (1H, d. J=11,5 Hz), 4,85 (1H, d, J = 11,5 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 2,4, 5,5 Hz), 6,01 (1H, d, J = 5,5 Hz). EM (FAB): = m/z : 308 (M+H) ⁺ . 346 (M+K) ⁺ .

[Tabla 13]

32 (32-h)	Pf.: 180-190 °C RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,53 (1H, dd, J = 7,7, 12,4 Hz), 1,75-2,07 (7H, m), 2,40 (1H, d, J = 16,1 Hz), 2,45 (1H, d, J = 16,1 Hz), 2,80 (1H, quint. J=7,5 Hz), 3,12-3,14(1H, m), 3,14 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,19 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,63 (1H, dd, J = 2,3, 5,7 Hz), 6,00 (1H, dd, J = 0,6, 5,7 Hz). IR (KBr): cm^{-1} : 3029, 2969, 2943, 2925, 1740, 1617, 1510, 1394, 748. EM (FAB): m/z: 222 (M+H) ⁺ . Anal. calc. para C13H19NO2: C, 70,56; H, 8,65; N, 6,33: Encontrado C. 69,82; H, 8,80; N, 6,34.
33 (33-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,63-1,70 (2H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 2,42-2,46 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 3,69 (3H, s), 5,80-5,82 (1H, m).
33 (33-b)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,59-1,72 (MH, m), 2,24-2,32 (4H, m), 4,11-4,15 (2H, m), 5,49-5,54 (1H, m).
33 (33-c)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,40-1,45 (2H, m), 1,59-1,74 (8H, m), 3,65 (2H, t. J=7,2 Hz), 4,96-5,02 (2H, m), 5,10(1H, s), 5,10 (1H, dd, J = 10,6, 17,2 Hz).
33(33-d)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,40-1,74 (10H, m), 2,44-2,26 (2H, m), 2,71 (1H, d, J = 7,5 Hz), 3,70 (3H, s), 4,10-4,15 (1H, m), 5,03 (1H, d, J = 17,2 Hz), 5,07 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,86 (1H, dd, J = 10,7, 17,2 Hz). EM (FAB): m/z: 212 (M+H) ⁺ .
33(33-e)	RMN 1H (400 MHz, CDCl3): δ ppm: 1,40-1,79 (10H, m), 2,49-2,51 (2H, m), 4,11-4,17 (1H, m), 5,06 (1H, d. J=17,6 Hz), 5,10 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,88 (1H, dd, J = 10,8, 17,6 Hz). EM (FAB): m/z: 199 (M+H) ⁺ , 221 (M+Na) ⁺ .

(Continuación)

33 (33-f)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: Isómero principal: 1,46 (9H, s), 1,43-1,76 (7H, m), 2,70-2,58 (2H, m), 2,90-2,93 (1H, m), 3,04-3,08 (1H, m), 3,87-3,88 (1H, m), 5,49-5,52 (2H, m), 5,62-5,52 (1H, m): Isómero Menor: 1,48 (9H, s), 1, 43-1, 76 (7H, m), 2,70-2,58 (2H, m), 2,85-2,88 (1H, m), 3,09-3,12 (1H, m), 5,37-5,38 (1H, m), 5,62-5,65 (1H, m), 5,69-5,71 (1H, m). EM (FAB): m/z: 261 (M+H) ⁺ .
33(33-g)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,37-1,66 (8H, m), 1,45 (9H, s), 1,75 (1H, dd, J = 8,0, 12, 9 Hz), 2,07 (1H, ddd, J=3,1, 8,6, 12,5 Hz), 2,46 (2H, s), 2,54-2,60 (1H, m), 3,27-3,28 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4, 85 (1H, d, J = 11,3 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 2,4, 5,5 Hz), 5, 75 (1H, d, J=5,5 Hz).
33(33-h)	Pf. 178-180 °C RMN 1H (400 MHz, CD ₃ CO): δ ppm: 1,37-1,46 (2H, m), 1,53-1,87 (9H, m), 2,44 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,49 (1H, d, J = 16,3 Hz), 2,57 (1H, dd, J = 8,1, 14,5 Hz), 2,85(1H, quint. J=7,5 Hz), 3,14 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,20 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,62-5,64 (1H, m), 5,72-5,74 (1H, m). IR (KBr): cm ⁻¹ : 3504, 3448, 3020, 2940, 2864, 1557, 1511, 1405, 1291, 1260, 757, EM (FAB): m/z: 236 (M+H) ⁺ . Anal. calc. para C ₁₄ H ₂₁ NO ₂ : C, 71,46; H, 8,99; N, 5,95: Encontrado C, 68,84; H, 9,81; N, 5,80,
31(34-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,68-1,92 (4H, m), 1,97-2,13 (2H, m), 2,17-2,29 (2H, m), 2, 43 (1H, ddd, J = 4,9, 6,8, 11,7 Hz), 2,47-2,54 (1H, m), 4, 14 (2H, dc, J = 2,9, 7,3 Hz), 5,01 (1H, d-quint., J = 9,8, 1,0 Hz), 5,07 (1H, dt, J = 17,1, 1,5 Hz), 5,76 (1H, ddt, J = 9,8, 17,1, 7, 3 Hz).
34(34-d)	RMN 1H (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm: mezcla E/Z 1,48 (isómero A9H, s), 1,52 (isómero B9H, s), 1,77-1,83 (1H, m), 1,90-2,23 (6H, m), 2,45-2,72 (2H, m), 2,91-2,99 (isómero B1H+1H, m), 3,00-3,06 (1H, m), 3,33 (isómero A1H, ddt, J = 8,8, 19,0, 2,9 Hz), 3,90 (isómero AIH, a), 4,33 (isómero B1H, a), 5,24 (isómero A1H, a), 5,38 (isómero B1H, a), 5,45-5,48 (isómero B1H, m), 5,48-5,51 (isómero A1H, m).
34(34-e)	RMN 1H (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,49 (9H, s), 1,79-1,89 (1H, m), 1,92-2,23 (6H, m), 2,33 (1H, ddd, J = 2,9, 8,8, 12,7 Hz), 2,46-2,54 (3H, m), 2,90 (1H, quint., J = 7,3 Hz), 3,01-3,09 (1H, m), 3,25 (1H, a), 4,78 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,88 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,28 (1H, a).
34(34-f)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,33-1,42(10H, m), 1,73-1,80(1H, m), 1,85-1,99 (5H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 2,21 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2, 28 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,40 (1H, ddd, J = 1,2, 7,8, 16,4 Hz), 2,70 (1H, quint., J = 7,8 Hz), 2,81 (2H, s), 2,91 (1H, a), 2,95-3,03 (1H, m), 5,32 (1H, a).
34(34-g)	Pf. 157-159 °C; RMN 1H (500 MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 1,50 (1H, dd, J = 7,8, 12, 2 Hz), 1,83-2,20 (8H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 2,52 (2H, d, J=4,9 Hz), 2,89 (1H, quint., J = 7,8 Hz), 3,08 (1H, quint., J = 8,3 Hz), 3,14 (1H, a), 3,17 (1H, d, J = 12, 7 Hz), 3,21 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,40 (1H, a). IR (KCl): cm ⁻¹ : 1616, 1503, 1395, EM (IEN+): m/z: 274 (M+K) ⁺ , 258(M+Na) ⁺ , 236(M+H) ⁺ . HREM (IEN+) calc. para (M+H) ⁺ : 258,14700, Encontrado 258,14669 (-0,31 mmu).
35(35-a)	RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm: mezcla E/Z 1,02-1,09 (3H, m), 2,14-2,26 (4H, m), 2,61 (isómero A2H, c, J = 7,4 Hz), 2,68 (isómero B2H, dd, J = 7,4, 8,2 Hz), 3,67 (3H, s), 4,92-5,07 (2H, m), 5,61 (isómero AIH, s), 5,64 (isómero BIH, s), 5,73-5,89 (1H, m).

[Tabla 14]

35(35-b)	RMN 1H (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm: mezcla E/Z 1,11 (3H, t, J = 7,8 Hz), 2,22-2,33 (4H, m), 2,66 (isómero A2H, c, J = 7,8 Hz), 2,74 (isómero B2H, t, J = 7,8 Hz), 4,98-5, 13 (2H, m), 5, 67 (isómero A1H, s), 5,71 (isómero B1H, s), 5,79-5,91 (1H, m).
35 (35-c)	RMN 1H (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm: mezcla E/Z 1, 09 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (9H, s), 1,95-2,03 (1H, m), 2,13-2,21 (1H, m), 2,26-2,33 (1H, m), 3,63-2,73 (2H, m), 2,96 (1H, quint., J = 7,3 Hz), 3,34 (1H, ddt, J = 8,3, 18,1, 2,4 Hz), 3,78 (1H, a), 5, 42 (1H, a), 5, 51 (1H, ddd, J = 1,5, 2,0, 3,4 Hz).
35 (35-d)	RMN 1H (500 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, s), 1,68 (1H, dd, J = 7,3, 12,7 Hz), 1,87-1,96 (1 H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,24 (1H, ddd, J = 2,4, 8,8, 12,7 Hz), 2,50 (1H, d, J = 17,1 Hz), 2,53-2,60 (1H, m), 2,87 (1H, quint., J = 7,8 Hz), 3,28-3,32 (1H, m), 4,83 (1H, d, J=12,2 Hz), 4,95 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,60 (1H, a).
35(35-e)	RMN 1H (600 MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,09 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9H, s), 1,70 (1H, dd, J=6,8, 12,2 Hz), 1,87-1,95 (1H, m), 1,96 (1H, ddd, J = 2,4, 9,3, 12,2 Hz), 2,09-2,19 (2H, m), 2,29 (1H d, J = 13,7 Hz), 2,35 (1H, d, J=13,7 Hz), 2,49-2,58 (1H, m), 2, 75 (1H, quint., J = 7,8 Hz), 2,90 (2H, s), 2,93-2,97 (1H, a), 5,54 (1H, s).

(Continuación)

35 (35-f)	<p>Pf. 152-155 °C: RMN 1H (500 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,10 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,54 (1H, dd, J=7,3, 12,7 Hz), 1,68 (1H, m), 2,15-2,28 (3H, m), 2,47 (1H, d, J = 16, 1 Hz), 2,54 (1H, ddt, J = 2,0, 2,9, 8,3 Hz), 2,57 (1H, d, J=16, 1 Hz), 2,86 (1 H, quint., J = 7,8 Hz), 2,97-3,01 (1H, m), 3,19 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,26 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,61 (1H, s). IR (KCl): cm^{-1}: 1624, 1499, 1394, 1296, 1197, 1025, EM (IEN⁺): m/z: 254(M+2Na-H)⁺, 232(M+Na)⁺, 210(M+H)⁺. HREM (IEN⁺) calc. para (M + H)⁺: 210,14940, Encontrado 210, 14898 (-0,42 mmu). Anal. calc. para C₁₂H₁₉NO₂: C, 68,87; H, 9,15; N, 6,69; O, 15,29, Encontrado C, 68,22; H, 9,04; N, 6,88; O, 16,05,</p>
36	<p>Pf. 98-99 °C: 1H-MM(500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,13 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55 (1H, dd, J = 7,8, 12, 7 Hz), 2,12 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,20 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,26 (1H, ddd, J = 3,4, 7,8, 12,7 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 7,8, 16,6 Hz), 2,60 (2H, d, J = 3,4 Hz), 2,94 (1H, quint., J = 7,8 Hz), 3,24 (1H, a), 3,63 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,68 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,32 (1H, s). IR(KCl): cm^{-1}: 1700, 1443, 1246, EM (IEN⁺): m/z: 226 (M + H)⁺. HREM (IEN⁺): calc. para (M + H)⁺: 226,14932, Encontrado 226, 14259 (-1,72 mmu). Anal. calc. para C₁₂H₂₀NO₃Cl: C, 55,06; H, 7,70; N, 5,35; O, 18,34; Cl, 13,54, Encontrado C, 53,67; H, 7,71; N, 5,36; O, 18,09; Cl, 13,50,</p>
37	<p>Pf. 167-169 °C: RMN 1H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,54 (1H, dd, J = 7,3, 11,7 Hz), 2,06-2,14 (2H, m), 2,20 (1H, c, J = 7,3 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 7,3, 17,1 Hz), 2,71 (1H, d, J = 15,6 Hz), 2,81 (1H, d, J = 15,6 Hz), 2,95 (2H, s), 2,96 (1H, m), 3,04 (1H, a), 5,42 (1H, s). EM (IEN⁺): m/z: 254 (M + 2Na -H)⁺, 232 (M + Na)⁺, 210 (M + H)⁺. HREM (IEN⁺) calc. para (M + H)⁺: 210,14940, Encontrado 210,14842 (-0,98 mmu). Anal. calc. para C₁₂H₁₉NO₂: C, 68,87; H, 9,15; N, 6,69; O, 15,29, Encontrado C, 67,32; H, 9,05; N, 6,53; O, 16,30,</p>
38 (38-a)	<p>RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: mezcla E/Z 1,31 (isómero B3H, s), 1,31 (isómero A3H, s), 1,46 (isómero A9H, d, J = 1,2 Hz), 1,49 (isómero B9H, d, J = 0,8 Hz), 2,34-250 (2H, m), 2,54 (isómero B1H, dt, J=17,6, 2,7 Hz), 2,67 (isómero B1H, dt, J = 17,6, 2,7 Hz), 2,91 (isómero A1H, dt, J = 18,0, 2,3 Hz), 2,93 (isómero A1H, dt, J=18,0, 2,3 Hz), 3,45 (isómero A1H, a), 3,87 (isómero B1H, a), 5,53-5,55 (isómero B1H, m), 5,57-5,61 (isómero A1H, m), 5,57-5,60 (isómero B2H, m), 5,74-5,82 (isómero A2H, m).</p>
38(38-b)	<p>RMN 1H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,31 (isómero B3H, s), 1,35 (isómero A 3H, s), 1,45 (isómero A9H, s), 1,46 (isómero B9H, s), 1,73 (isómero B1H, d, J = 13,2 Hz), 1,86 (isómero A1H, d, J = 13,2 Hz), 1,94 (isómero A1H, dd, J = 2,0, 13,2 Hz), 2,10 (isómero B1H, dd, J = 2,4, 13,2 Hz), 2,24-2,38 (2H, m), 2,47 (isómero A2H, s), 2,75 (isómero B2H, s), 2,86 (isómero B1H, a), 2,89 (isómero A1H, a), 4,55 (isómero A1H, d, J = 12,7 Hz), 4,62 (isómero A1H, d, J=12,7 Hz), 4,81 (isómero B1H, d, J=11,7 Hz), 4,94 (isómero B1H, d, J = 11,7 Hz), 5,06 (isómero A1H, dt, J = 7,8, 2,4 Hz), 5,72 (isómero B1H, dt, J = 7,8, 2,4 Hz), 5,90 (isómero A1H, dc, J = 7,8, 2,0 Hz), 5,92 (isómero B1H, dc, J = 7,8, 2,0 Hz).</p>
38 (38-c)	<p>RMN 1H (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,29 (isómero A3H, s), 1,31 (isómero B3H, s), 1,44 (isómero A9H, s), 1,46 (isómero B9H, s), 1,57 (isómero B1H, d, J = 12,2 Hz), 1,67 (isómero A1H, d, J=12,2 Hz), 1,76 (isómero A1H, d, J=12, 2 Hz), 1,90 (isómero B1H, d, J = 12,2 Hz), 2,19-2,35 (2H+isómero A 2H, m), 2,55-2,77 (1 isómero B1H, m), 2,92 (isómero A1H, d, J = 13,2 Hz), 2,94 (isómero A1H, d, J = 13,2 Hz), 5,70 (1H, a), 5,82-5,83 (1H, m).</p>

[Tabla 15]

38(38-d)	<p>Pf. 177-178 °C : RMN 1H (400 MHz, CD3OD): δ ppm: 1,33 (isómero A3H, s), 1,36 (isómero B3H, s), 1,71 (isómero A1H, d, J = 12,5 Hz), 1,76 (isómero B1H, d, J = 12,5 Hz), 1,89 (isómero A1H, d, J = 12,5 Hz), 2,21- 2,23 (isómero B1H, m), 2,25-2,28 (isómero A1H, m), 2,33-2,37 (isómero A1H, m), 2,38-2,41 (isómero B1H, m), 2,48 (isómero B2H, s), 2,70 (isómero B1H, a), 2,76 (isómero B1H, d, J = 15,6 Hz), 2,79 (isómero A1H, a), 2,85 (isómero B1H, d, J=15,6 Hz), 2,92 (isómero B2H, s), 3,18 (isómero A1H, d, J = 12,9 Hz), 3,27 (isómero A1H, d, J = 12,9 Hz), 5,68-5,74 (1H, m), 5,88 (isómero A1H, ddd, J = 2,0, 3,5, 5,9 Hz), 5,93 (isómero B1H, ddd, J = 2,0, 3,5, 5,9 Hz). IR (KCl): cm^{-1}: 1632, 1508, 1397, 711, EM (IEN⁺): m/z: 250(M+Na+MeOH)⁺, 240(M+2Na-H)⁺, 218(M+Na)⁺, 196(M+H)⁺. HREM (IEN⁺) calc. para (M + H)⁺: 196, 13375, Encontrado 196,13106 (-2,69 mmu). Anal. Calc. para C₁₁H₁₇NO₂: C, 67,66; H, 8,78; N, 7,17, Encontrado C, 67,31; H, 8,97; N, 7,16,</p>
----------	--

(Continuación)

39(39-a)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): Dos isómeros: δ 1,16 (1,5H, d, J = 7, 4 Hz) y 1,34 (1,5H, d, J = 7,0 Hz), 1, 46 (4,5H, s) y 1, 49 (4,5H, s). 1,61-1, 72 (1 H, m), 2, 30-2, 38 (1H, m), 2,43-2,51 (1H, m), 2,62-2,73 (1H, m), 3,85-3,93 (0,5H, m) y 4,30-4,34 (0,5H, m), 5,38-5,39 (0,5H, m) y 5,4-5,46 (0,5H, m), 5,59-5,65 (0,5H, m) y 5,77-5,89 (1,5H, m).
39(39-b)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): Isómeros principales: δ 0,93 (0,9H, d, J = 7,8 Hz) y 0,97 (1,2H, d, J = 7,0 Hz) y 1,04 (0,9H, d, J = 7,4 Hz), 1,44 (2,7H, s) y 1, 46 (2,7H, s) y 1, 47 (3,6H, s), 2,02-2,22 (1H, m), 2,35-2,42 (1H, m), 2,44-2,49 (2H, m), 2,62-2,59 (1H, m), 2,65-2,67 (1H, m), 3,05-3,12 (0,3H, m) y 3,18-3,22 (0,4H, m) y 3, 33-3,37 (0,3H, m), 4, 61 (0,4H, d, J = 12, 1 Hz) y 4,71 (0,3H, d, J = 12, 1 Hz) y 4, 81 (0,3H, d, J = 11,7 Hz), 4,76 (0,4H, d, J = 12,1 Hz) y 4,92 (0,3H, d, J = 11,7 Hz) y 4, 98 (0,3H, d, J = 12,1 Hz), 5,65-5,69 (0,6H) y 4,71-5,74 (0,410, 5,90-5,96 (1H, m).
39(39-c)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): Dos isómeros principales: δ 0,89 (1,8H, d, J = 7,8 Hz) y 0,99 (1,2H, d, J = 7,4 Hz), 1,42-1,47 (19H, m), 2,04-2,17 (1H, m), 2,26-2,36 (2H, m), 2,40-2,47 (2H, m), 2,97-3,03 (1H, m), 3,13-3,22 (0,4H, m) y 3,31 (0,6H, dt, J = 11,3, 13,7 Hz), 3,40-3, 54 (1H, m), 4,89 (0,4H, s a) y 5,01 (0, 6H, s a), 5,71-5,86 (2H, m).
39 (39-d)	RMN 1H (CD ₃ OD, 400 MHz): Dos isómeros principales: δ 0, 99 (1,5H, d, J = 7,8 Hz) y 1, 03 (1,5H, d, J = 7,0 Hz), 1,81-1,92 (0,5H, m) and 2,13-2,20 (0,5H, m), 2,26-2,51 (4H, m), 2,64-2,75 (1H, m), 2,94-2,99 (1H, m), 3,08-3,24 (2H, m), 5,77-5,81 (1H, m), 5,88-5,95 (1H, m). EM (EI): m/z: 195 (M ⁺). Anal. Calc. para C ₁₁ H ₁₇ NO ₂ : C 67,66; H 8,78; N 7,17; Encontrado: C 67, 00; H 8,83; N 7,18, IR (KBr): cm ⁻¹ : 2951, 2651, 1628, 1540, 1399, 652,
40(40-a)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 (9H, s). 1,51-1,58 (1H, m), 1,92-2,04 (2H, m), 2,13 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,31 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,39 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,47 (1H, dd, J = 7,8, 16,4 Hz), 2, 76-2, 84 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,32 (1H, dd, J = 6,3, 14, 5 Hz), 3,47 (1H, dd, J = 6,3, 14,5 Hz), 2,72 (1H, s a), 5,31-5,33 (1H, m).
40(40-b)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 1,08 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46-1,47 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,98-2,00 (1H, m), 2,02-2,04 (1H, m), 2,09-2,16 (2H, m), 2,32-2,38 (1H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 2,19-2,83 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,18-3,20 (1H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 3,64-3,72 (1H, m), 5,32-5,34 (1H, m).
40(10-c)	Pf. 177-179 °C. RMN 1H (CD ₃ OD, 400 MHz): δ 1,11 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,51 (1H, dd, J = 7,4, 12,5 Hz), 2,08-2,12 (1H, m), 2,15-2,21 (3H, m), 2,50-2,56 (1H, m), 2,54 (2H, s), 2,77 (3H, s), 2,87-2,95 (1H, m), 3,19-3,19 (1H, m), 3,35 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,40 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,30-5,33 (1H, m). EM (FAB): m/z: 224 (M (libre) + H) ⁺ . Anal. Calc. para C ₁₃ H ₂₂ NO ₂ Cl: C 60,11; H 8,54; N 5,39; Cl 13,65; Encontrado: C 58,70; H 8,43; N 5,32; Cl 15,67, IR (KBr): cm ⁻¹ : 2965, 1714, 1467, 1208, 1020, 788,
41(41-a)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 0,04 (6H, s), 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,89 (9H, s), 1,17-1,30 (1H, m), 1,51-1,60 (1H, m), 2,03-2, 11 (1H, m), 3,49 (1H, dd, J = 6,3, 9,8 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 6,3, 9,8 Hz), 5,00-5, 03 (1H, m), 5,05-5,06 (1H, m), 5,57-5, 66 (1H, m).

[Tabla 16]

41 (41-b)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29-1,36 (1H, m), 1,41-1,51 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,17-2,31 (2H, m), 4,18 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,97-5,05 (2H, m), 5,53-5,62 (1H, m), 5,81 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,91 (1H, dt, J = 7,4, 15,6 Hz).
41 (41-c)	RMN 1H (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25-1,35 (1H, m), 1,42-1,50 (1H, m), 2, 05 -2,12 (1H, m), 2, 20-2, 27 (1H, m), 2,29-2,35 (1H, m), 4,98-5,06 (2H, m), 5,53-5,60 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,03 (1H, dt, J = 7,8, 15,6 Hz).
41(41-d)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): Isómero principal: δ 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,23-1,38 (2H, m), 1,45 (9H, s), 2,45-2,51 (1H, m). 2,4-2,62 (1H, m), 2,97-3,07 (1H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 5,48-5,50 (1H, m), 5,57-5,63 (1H, m), 5,79-5,84 (1H, m), Isómero menor: δ 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,23-1,38 (2H, m), 1,49 (9H, s), 2,40-2,43 (1H, m), 2,65-2,68 (1H, m), 2,78-2,86 (1H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 4,30-4,33 (1H, m), 5,36-5,38 (1H, m), 5,65-5,68 (1H, m), 5,79-5,84 (1H, m).

(Continuación)

41(41-e)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): Isómero principal : δ 0,83 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,18-1,34 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,50-1,54 (1H, m), 2,29 (1H, ddd, J = 2,7, 8,9, 12,9 Hz), 2,33-2,38 (1H, m), 2,46 (2H, s), 2,50-2,56 (1H, m), 3,22-3,28 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,85 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,65-5,67 (1H, m), 5,92-5,95 (1H, m). Isómero menor: δ 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33-1,39 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,85 (1H, dd, J = 8,2, 12,9 Hz), 1,97 (1H, ddd, J = 3,1, 8,6, 12,9 Hz), 2,46 (2H, s), 2,69-2,70 (1H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,17-3,21 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,60 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,59-5,62 (1H, m), 5,76-5,82 (1H, m).
41(41-f)	RMN 1H (CDCl ₃ , 500 MHz): Isómero principal : δ 0,83 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,17-1,22 (1H, m), 1,24-1,31 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,44-1,48 (1H, m), 1,95 (1H, ddd, J = 2,9, 8,8, 12,2 Hz), 2,22 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,29 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,29-2,32 (1H, m), 2,37-2,42 (1H, m), 2,87 (2H, s), 2,95-2,99 (1H, m), 5,77-5,79 (1H, m), 5,85-5,86 (1H, m). Isómero menor: δ 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24-1,31 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,48-1,54 (1H, m), 1,61 (1H, ddd, J = 2,9, 8,3, 12,2 Hz), 1,75 (1H, dd, J = 7,8, 12,2 Hz), 2,22 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,29 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,29-2,32 (1H, m), 2,53-2,59 (1H, m), 2,67-2,71 (1H, m), 2,88 (2H, s), 5,69-5,74 (2H, m).
41(41-g)	RMN 1H (CD ₃ OD, 400 MHz): Isómero principal: δ 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,17-1,28 (1H, m), 1,28-1,36 (1H, m), 1,50 (1H, dd, J = 7,4, 12,5 Hz), 2,15 (1H, ddd, J = 2,7, 9,0, 12,5 Hz), 2,33-2,37 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,50 (2H, s), 2,53-2,59 (1H, m), 3,14-3,18 (1H, m), 3,32 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,36 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,70-5,72 (1H, m), 5,97-5,98 (1H, m), 7,23 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,70 (2H, d, J = 7,8 Hz). Isómero menor : δ 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,36-1,42 (1H, m), 1,56 (1H, dd, J = 6,7, 13,7 Hz), 1,81-1,88 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,49 (2H, s), 2,70-2,77 (1H, m), 2,97-3,04 (1H, m), 3,12-3,19 (2H, m), 3,32-3,35 (1H, m), 5,64-5,66 (1H, m), 5,81-5,84 (1H, m), 7,23 (3H, d, J = 7,8 Hz), 7,70 (2H, d, J = 7,8 Hz).
41 (41-h)	RMN 1H (CD ₃ OD, 400 MHz): Isómero principal: δ 0,85 (3H, t, J = 7,4), 1,19-1,27 (1H, m), 1,27-1,35 (1H, m), 1,48 (1H, dd, J = 7,4, 12,5 Hz), 2,05 (1H, ddd, J = 2,7, 9,0, 12,5 Hz), 2,31-2,37 (1H, m), 2,47 (2H, s), 2,51-2,57 (1H, m), 3,12-3,24 (3H, m), 5,76-5,78 (1H, m), 5,92-5,93 (1H, m). Isómero menor: δ 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,35-1,42 (1H, m), 1,55 (1H, dd, J = 6,7, 13,7 Hz), 1,72 (1H, ddd, J = 2,7, 8,2, 12,1 Hz), 1,83 (1H, dd, J = 7,8, 12,1 Hz), 2,46 (2H, s), 2,67-2,75 (1H, m), 2,95-3,02 (1H, d, 3,12-3,25 (3H, m), 5,70-5,72 (1H, m), 5,76-5,78 (1H, m). EM (EI): m/z: 209 (M+). Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₉ NO ₂ : C 68,87; H 9,15; N 6,69; Encontrado: C 68,52; H 9,24; N 6,68, IR (KBr): cm ⁻¹ : 2958, 2641, 1621, 1511, 723,

[Tabla 17]

42(42-a)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 2,05 (1H, dd, J = 4,7, 12, 5 Hz), 2,18-2,23 (1H, m), 2,32 (1H, ddd, J = 2,0, 10,2, 19, 6 Hz), 2,44-2,55 (2H, m), 2,68-2,82 (2H, m), 3,17-3,22 (1H, m), 3,80-3,95 (4H, m),
42 (42-b)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 2,25-2,33 (1H, m), 2,42 (1H, ddd, J = 1,6, 3,9, 16, 8 Hz), 2,59-2,68 (2H, m), 2,82-2,89 (1H, m), 3,46-3,51 (1H, m), 3,81-3,99 (4H, m), 5,66-5,68,
42 (42-c)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 2,09 (1 H, ddd, J = 1,6, 6,7, 12,9 Hz), 2,31-2,38 (1H, m), 2,50-2,56 (1H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 3,53-3,56 (1H, m), 3,84-3,89 (2H, m), 3,93-3,97 (2H, m), 5,10-5,14 (2H, m), 5,68 (1H, s a), 6,63 (1H, dd, J = 10,2, 18,0 Hz).
42 (42-d)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): Isómero principal : δ 1,45 (9H, s), 2,40-2,46 (1H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 2,96-3,05 (1H, m), 3,33 (1H, ddt, J = 2,7, 8,6, 18,4 Hz), 3,95-3,99 (1H, m), 5,11-5,17 (2H, m), 5,48-5,49 (1H, m), 5,60 (1H, s a), 6,56-6,66 (1H, m). Isómero menor: δ 1,49 (9H, s), 2,40-2,51 (2H, m), 2,65-2,68 (1H, m), 2,96-3,05 (2H, m), 4,38-4,42 (1H, m), 5,11-5,17 (2H, m), 5,38-5,39 (1H, m), 5,83 (1H, s a), 6,56-6,66 (1H, m),
42(42-e)	RMN 1H (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,45-1,47 (1H, m), 2,29-2,32 (1H, m), 2,34 (1H, ddd, J = 2,9, 8,8, 12,7 Hz), 2,48 (2H, s), 2,63 (1H, dd, J = 7,3, 16,1 Hz), 2,92-2,98 (1H, m), 3,32-3,35 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,15-5,19 (2H, m), 5,64 (1H, s a), 6,64 (1H, dd, J = 10,7, 17,6 Hz).
42(42-f)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz) : δ 1,44 (9H, s), 1,44-1,48 (1H, m), 2,01 (1H, ddd, J = 2,4, 8,6, 12,1 Hz), 2,24 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,24-2,29 (1H, m), 2,31 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,56-2,63 (1H, m), 2,8-2,86 (1H, m), 2,88 (2H, s), 3,04-3,08 (1H, m), 5,10-5,14 (2H, m), 5,77-5,78 (1H, m), 6,66 (1H, dd, J = 10,2, 17,6 Hz).

(Continuación)

42(42-g)	RMN 1H (CD30D, 400 MHz): δ 1,51 (1H, dd, J = 7,4, 12,5 Hz), 2,20 (1H, ddd, J = 2,7, 8,6, 12,5 Hz), 2,30-2,34 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,51 (2H, s), 2,63 (1H, dd, J = 7,8, 16,4 Hz), 2,91-2,99 (1H, m), 3,22-3,28 (1H, m), 3,31 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,36 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,16-5,21 (2H, ml, 5,68 (1H, s a), 6,68 (1H, dd, J = 11,0, 17,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,2 Hz).
42(42-h)	Pf. 183-185 °C. RMN 1H (CD30D, 400 MHz): δ 1,48 (1H, dd, J = 7,4, 12,1 Hz), 2,11 (1H, ddd, J = 2,7, 8,6, 12,1 Hz), 2,27-2,32 (1H, m), 2,49 (2H, s), 2,60 (1H, dd, J = 7,4, 16,0 Hz), 2,90-2,97 (1H, m), 3,17 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,19-3,24 (1H, m), 3,22 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,12-5,17 (2H, m), 5,75 (1H, s a), 6,67 (1H, dd, J = 11,0, 17,6 Hz). NS (FAB): m/z: 208 (M+H) ⁺ . Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₇ NO ₂ : C 69,54; H 8,27; N 6,76. Encontrado: C 68,74; H 8,10; N 6,76, IR (KBr): cm ⁻¹ : 2905, 2648, 1634, 1525, 1397, 896,
43(43-a)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 0,19 (9H, s), 2,17 (1H, ddd, J = 1,2, 6,7, 12,9 Hz), 2,30-2,36 (1H, ml, 2,49-2,55 (1H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 2,72 (1H, ddt, J = 2,4, 7,8, 16,4 Hz), 3,52-3,57 (1H, m), 3,81-3,96 (4H, m), 6,02 (1H, ddd, J = 2,4, 2,4, 2,4 Hz).
43 (43-b)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz): Isómero principal : δ 0,20 (9H, s), L 45 (9H, s), 2,39-2,45 (1H, m), 2,76-2,79 (1H, m), 2,80-2,86 (1H, m), 2,91-3,00 (1H, m), 3,31 (1H, ddt, J = 2,7, 8,6, 18,4 Hz), 3,96-4,01 (1H, m), 5,46-5,48 (1H, m), 5,94-5,96 (1H, m), Isómero menor: δ 0,20 (9H, s), 1,48 (9H, s), 2,38-2,45 (1H, m), 2,51-2,57 (1H, m), 2,71-2,75 (1H, m), 2,91-3,00 (2H, m), 4,37-4,42 (1H, m), 5,37-5,39 (1H, m), 6,16-6,18 (1H, m).
43(43-c)	1H NHR (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,64 (1H, dd, J = 7,3, 13,2 Hz), 2,29-2,34 (1H, m), 2,36 (1H, ddd, J = 2,9, 8,8, 13,2 Hz), 2,49 (2H, s), 2,72 (1H, ddt, J = 2,4, 8,3, 16,6 Hz), 2,90-2,98 (1H, m), 3,08 (1H, s), 3,37-3,38 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,04-6,05 (1H, m).

[Tabla 18]

43(43-d)	RMN 1H (CDCl ₃ , 400 MHz) : δ 1,44 (9H, s), 1,49-1,54 (1H, m), 2,02 (1H, ddd, J = 2,4, 8,6, 12,5 Hz), 2,25 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,25-2,31 (1H, m), 2,32 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,69 (1H, ddt, J = 2,4, 7,8, 16,0 Hz), 2,76-2,82 (1H, m), 2,86 (2H, s), 3,03 (1H, s), 3,06-3,11 (1H, m), 6,19-6,21 (1H, m).
43 (43-e)	RMN 1H (CD30D, 400 MHz) : δ 1,58 (1H, dd, J = 7,8, 12,9 Hz), 2,20 (1H, ddd, J = 2,4, 8,6, 12,9 Hz), 2,26-2,31 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,51 (2H, s), 2,69 (1H, ddt, J = 2,4, 7,8, 16,4 Hz), 2,89-2,97 (1H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,31 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,35 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,48 (1H, s), 6,00-6,02 (1H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,2 Hz).
43(43-f)	Pf. 184-186 °C. RMN 1H (CD30D, 500 MHz): δ 1,56 (1H, dd, J = 7,8, 12,2 Hz), 2,11 (1H, ddd, J = 2,9, 8,8, 12,2 Hz), 2,23-2,28 (1H, m), 2,49 (2H, s), 2,66 (1H, ddt, J = 2,4, 7,8, 16,1 Hz), 2,88-2,94 (1H, m), 3,16 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,22 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,22-3,26 (1H, m), 3,42 (1H, s), 6,08-6,10 (1H, m). EM (FAB): m/z: 206 (M+H) ⁺ . Anal. Calc. para C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ : C 70,22; H 7,37; N 6,82. Encontrado: C 69,00; H 7,49; N 6,77, IR (KBr): cm ⁻¹ : 3288, 2908, 1525, 1397, 1063, 665,

(Ejemplo de preparación)

- 5 Se mezclan 5 g del compuesto del Ejemplo 21, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina, y 1 g de estearato de magnesio usando una mezcladora y después se comprimen usando una máquina de formación de comprimidos para obtener un comprimido.

(Ejemplo de ensayo 1) Construcción del plásmido de expresión génica de la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio humano (a partir de ahora mencionado como Cacna2d1), y preparación de la fracción de membrana celular que expresa Cacna2d1 humano

10

a) Construcción del plásmido de expresión de Cacna2d1 humano pRK/hCacna2d1

a-1) Preparación del fragmento de ADN

15 El gen humano Cacna2d1 se obtuvo en forma de dos fragmentos, los fragmentos de la primera mitad y la segunda mitad. Se realizó PCR usando una biblioteca de ADNc (QUICK-Clone cDNA Human Brain (Clontech Laboratories, Inc.)) como molde y una enzima KOD polimerasa (TOYOBO CO., LTD.) de acuerdo con el protocolo proporcionado para esta enzima. Los cebadores de PCR usados fueron, para el fragmento de la primera mitad, cebadores que tenían las siguientes secuencias: Cebador 1: 5'-agctgctggcc gctagcgcca ccatggctgg ctgctgctgc gc-3' (SEC ID N° 1), y

Cebador 2: 5'-attaggatcg attgcaaagt aataccc-3' (SEC ID N° 2); y para el fragmento de la segunda mitad, cebadores que tenían las siguientes secuencias:

Cebador 3: 5'-aatgggtatt accttgcaat cgatcc-3' (SEC ID N° 3), y

Cebador 4: 5'-agtcggatcc tcataacagc cgggtgtgctc tg-3' (SEC ID N° 4)

5 adquiridos de SIGMA GENOSYS. La reacción de PCR se realizó para los fragmentos tanto de la primera mitad como de la segunda mitad usando un termociclador (GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, Inc.)) a través de un procedimiento que implicaba calentamiento a 94 °C durante 1 minuto, después 35 ciclos térmicos (94 °C durante 15 segundos, 60 °C durante 30 segundos, y 68 °C durante 2 min.), colocación a 68 °C durante 5 minutos, y enfriamiento a 4 °C.

10 Estos dos productos de reacción se purificaron usando un kit de purificación de productos de PCR (MiniElute PCR Purification Kit (QIAGEN)) de acuerdo con el protocolo incluido en este kit. El fragmento de la primera mitad obtenido se digirió con una enzima de restricción Not1 (TOYOBO CO., LTD.). El fragmento de la segunda mitad se digirió con las enzimas de restricción Cla1 (TOYOBO CO., LTD.) y BamH1 (TOYOBO CO., LTD.). Posteriormente, estos fragmentos se purificaron usando un kit de purificación de productos de reacción (MiniElute Reaction Cleanup Kit (QIAGEN)) de acuerdo con el protocolo incluido en este kit.

a-2) Preparación del vector

Se cambió el sitio de clonación múltiple (a partir de ahora mencionado como MCS) de un vector de expresión pRK5 para células animales (BD Pharmingen) al MCS de un vector pBluescript 2 (STRATAGENE) para preparar un vector. Específicamente, se trató pRK5 con las enzimas de restricción Cla1 (TOYOBO CO., LTD.) y Hind3 (TOYOBO CO., LTD.), y los dos extremos de este ADN después se hicieron romos usando el fragmento Klenow (TAKARA BIO INC.). Estos dos extremos adicionalmente se desfosforilaron usando fosfatasa alcalina intestinal de ternera (a partir de ahora mencionada como CIAP; TAKARA BIO INC.), y entonces se purificó el fragmento usando el MiniElute Reaction Cleanup Kit (QIAGEN). Después, este ADN tratado con enzima se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1,0%. Después de la electroforesis, se tiñó el gel con bromuro de etidio. Después, se separó parte de una banda correspondiente a aproximadamente 4,7 kpb bajo irradiación UV usando una cuchilla. El ADN se extrajo de la misma usando un kit de extracción/purificación de gel (MiniElute Gel Extraction Kit (QIAGEN)) de acuerdo con el protocolo incluido en este kit.

30 Para obtener un fragmento de ADN correspondiente al MCS de pBluescript 2, se trató pBluescript 2 con las enzimas de restricción Sac1 (TOYOBO CO., LTD.) y Kpn1 (TOYOBO CO., LTD.), y ambos extremos de este ADN después se hicieron romos usando el fragmento Klenow (TAKARA BIO INC.). Después, este ADN tratado con enzima se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 2,0%. Después de la electroforesis, el gel se tiñó con bromuro de etidio. Después, se separó parte de una banda correspondiente a aproximadamente 100 pb bajo irradiación UV usando una cuchilla. El ADN se extrajo de la misma usando un kit de extracción/purificación de gel (MiniElute Gel Extraction Kit (QIAGEN)) de acuerdo con el protocolo incluido en este kit.

35 El fragmento de ADN obtenido y el pRK5 ya escindido se ligaron usando un kit de ligamiento de ADN (TAKARA BIO INC.) de acuerdo con el protocolo incluido en el kit. Con este producto de reacción, se transformaron células competentes *E. coli* DH5 α (TOYOBO CO., LTD.) para obtener colonias resistentes a ampicilina. Algunas de las colonias se recogieron, y las colonias recogidas después se cultivaron. A partir de las células bacterianas obtenidas, se extrajo un plásmido y se analizó para su secuencia de nucleótidos usando un secuenciador de ADN (Modelo 3700 (Applied Biosystems, Inc.)) para confirmar la introducción de la secuencia MCS en el pRK5. En este contexto, un vector en que, cuando el promotor CMV se ve como localizado cadena arriba, la secuencia MCS se incorporó de tal modo que estaba orientada en una dirección cadena abajo del siguiente modo: 5'-ccaccggtggcggcggcctctagaactagtgatccccgggctgcagggaattcgatcaagcttatcgataccgtcgacctcgagggggggcccg-3' (SEC ID N° 5) se denominó pRK-SK, y un vector en que la secuencia MCS se incorporó en una orientación opuesta al mismo se denominó pRK-KS.

a-3) Construcción del plásmido

El pRK-SK obtenido en el ejemplo a-2) se trató con una enzima de restricción Xba1 (TOYOBO CO., LTD.), y los dos extremos del ADN se hicieron romos usando el fragmento Klenow (TAKARA BIO INC.). El ADN de extremos romos se digirió adicionalmente con una enzima de restricción Not1 (TOYOBO CO., LTD.) y se purificó del mismo modo que en el ejemplo a-2). Este pRK-SK linealizado de este modo y el fragmento de ADN de la primera mitad del gen humano *Cacna2d1* obtenido en el ejemplo a-1) se sometieron a electroforesis en gel de agarosa al 1,0%, y se extrajeron ADN de aproximadamente 4,7 kpb y aproximadamente 1,5 kpb del gel y se purificaron del mismo modo que en el ejemplo a-2). Los dos ADN obtenidos se ligaron del mismo modo que en el ejemplo a-2), y se transformó *E. coli* con el producto de ligamiento. A partir de los clones obtenidos de *E. coli*, se extrajo un plásmido y se analizó para su secuencia de nucleótidos usando un secuenciador de ADN (Modelo 3700 (Applied Biosystems, Inc.)) para confirmar la introducción de la secuencia representada por la SEC ID N° 6 en la misma. Después, el plásmido obtenido se trató con las enzimas de restricción Cla1 (TOYOBO CO., LTD.) y BamH1 (TOYOBO CO., LTD.), y se realizaron el tratamiento con CIAP y la purificación del mismo modo que en el ejemplo a-2). Este ADN plasmídico linealizado de este modo y el fragmento de ADN de la segunda mitad del gen humano *Cacna2d1* obtenido en el ejemplo a-1) se sometieron a electroforesis en gel de agarosa al 1,0%, y se extrajeron ADN de aproximadamente 6,2

kpb y aproximadamente 1,8 kpb del gel y se purificaron del mismo modo que en el ejemplo a-2). Los dos ADN obtenidos se ligaron del mismo modo que en el ejemplo a-2), y se transformó *E. coli* con el producto de ligamiento. A partir de los clones obtenidos de *E. coli*, se extrajo un plásmido y se analizó para su secuencia de nucleótidos usando un secuenciador de ADN (Modelo 3700 (Applied Biosystems, Inc.)) para confirmar la introducción de la secuencia representada por la SEC ID N° 7 en el vector pRK-SK. El plásmido obtenido se denominó pRK/hCacna2d1.

b) Obtención de la línea celular 293 que expresa Cacna2d1 humano

Se transfectaron células 293 con el plásmido de expresión de Cacna2d1 humano pRK/hCacna2d1 construido en el ejemplo a), y se obtuvo una línea celular que expresaba de forma estable Cacna2d1 humano con la expresión de la proteína humana Cacna2d1 como un índice. Específicamente, se inocularon 2×10^5 células 293 en una placa de 6 cm de diámetro y se cultivaron durante 12 horas. Después, las células se cotransfectaron con 5 µg de pRK/hCacna2d1 y 0,5 µg de un plásmido de expresión génica resistente a neomicina pSV2neo (Clontech) usando un reactivo de transfección Lipofectamina Plus (Invitrogen Corp.) de acuerdo con el protocolo proporcionado para el reactivo.

Las células transfectadas de este modo se recogieron, después se inocularon en una placa de 15 cm de diámetro tras dilución, y se cultivaron durante 2 semanas en DMEM (Invitrogen Corp.) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Cansera International, Inc.) y 500 µg/ml de G418 (Invitrogen Corp.). Se aislaron las células resistentes a neomicina que formaron colonias satisfactoriamente. Después de cultivo de expansión, se recogieron las células, y se evaluó el lisado celular por ensayo de Western para obtener una línea celular 293 que expresaba Cacna2d1 humano. En el ensayo de Western, se usaron anticuerpos anti-hCacna2d1 (Chemicon Inc.) como anticuerpos primarios.

c) Preparación de la fracción de membrana celular de la célula 293 que expresa Cacna2d1 humano

Las células 293 que expresan Cacna2d1 humano obtenidas en el (ejemplo b) se cultivaron a gran escala en DMEM (Invitrogen Corp.) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Cansera International, Inc.) y 500 µg/ml de G418 (Invitrogen Corp.), y se recogieron las células. Se añadió un inhibidor de proteasa (Complete EDTA free (Roche Applied Science)) en una cantidad recomendada para el reactivo a un tampón de ensayo de unión (MOPS 10 mM (pH 7,4), HEPES 10 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM) para preparar un tampón de preparación de fracción de membrana. Las células recogidas se lavaron con el tampón de preparación de fracción de membrana y después se homogeneizaron usando un ultrasonificador. Después, el homogeneizado se centrifugó a 12.000 rpm a 4 °C durante 1 hora usando una centrifuga. El sobrenadante se desechó, y el precipitado se suspendió en el tampón de preparación de fracción de membrana. El procedimiento de la ultrasonificación usando un ultrasonificador para la suspensión del precipitado después de la centrifugación se repitió adicionalmente tres veces, y la suspensión obtenida se usó como fracción de membrana celular que expresaba Cacna2d1 humano. El nivel total de proteínas contenidas en la fracción de membrana se calculó a partir de la absorbancia UV a una longitud de onda de 280 nm.

(Ejemplo de ensayo 2) Construcción del sistema de detección para la reacción de unión entre Cacna2d1 y Gabapentina (a partir de ahora mencionada como GBP), y detección de las actividades inhibitoras de la reacción de unión Cacna2d1/GBP de los compuestos de los Ejemplos

a) Construcción del sistema de detección para la reacción de unión entre Cacna2d1 y GBP

Se diluyeron la fracción de membrana celular que expresa Cacna2d1 humano y GBP marcada con un radioisótopo ^3H (a partir de ahora mencionada como ^3H -GBP; Tocris Cookson Ltd.) con un tampón de ensayo de unión (MOPS 10 mM (pH 7,4), HEPES 10 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM) a una concentración final de 2,5 mg/ml en términos del nivel de proteína total y una concentración final de ^3H -GBP de 4,5 nM, respectivamente, para preparar 120 µl de una solución de reacción, que a su vez se dejó en reposo a 4 °C durante 3 horas. Este producto de reacción se añadió a los pocillos de una placa de filtro (UniFilter 350 GF/B (Whatman)) y se filtró a través del filtro. Después, se repitió tres veces un procedimiento de lavado que implicaba la adición de 350 µl de un tampón de ensayo de unión (MOPS 10 mM (pH 7,4), HEPES 10 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM) y filtración a través del filtro. La placa de filtro se secó minuciosamente, y se selló la parte inferior. Después de la adición de 50 µl de Microscint 20 (PerkinElmer Inc.), también se selló la superficie superior, y se contó la radiación derivada del radioisótopo ^3H restante en el filtro usando TopCount (PerkinElmer Inc.). A partir del valor obtenido, se sustrajo un valor obtenido por la adición de GBP no marcada (SIGMA- ALDRICH INC.) a una concentración final de 20 µM al presente ensayo como derivado de una absorción no específica, y el valor obtenido se usó como el nivel de unión específica de ^3H -GBP a Cacna2d1 (unidad: "recuento").

b) Detección de actividades inhibitoras de la reacción de unión Cacna2d1/GBP de los compuestos de ensayo

Cada compuesto de ensayo se añadió a diversas concentraciones al ensayo de detección de la reacción de unión Cacna2d1/GBP construido en el ejemplo a), y se midió el nivel de unión por el procedimiento descrito en el ejemplo a). Después, con el nivel de unión específica Cacna2d1/GBP obtenido mediante la adición del compuesto a una concentración de x nM definido como el "nivel de unión [x]" y la tasa inhibitora de la unión Cacna2d1/GBP en contra,

definida como "tasa inhibidora [x]", se determinó la tasa inhibidora (%) en base a la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa inhibidora [x] (\%)} = (1 - (\text{nivel de unión [x]} / \text{nivel de unión [0]})) \times 100$$

en la que

el nivel de unión [0] se refiere al nivel de unión de $^3\text{H-GBP}$ obtenido sin la adición del compuesto.

- 5 La tasa inhibidora se representó frente a la concentración. A partir de este resultado, se calculó un "valor de CI_{50} ", que es la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir el 50% de la unión Cacna2d1/GBP. Los resultados de ensayo de los compuestos de ensayo de los Ejemplos se muestran en la Tabla 19.

[Tabla 19]

Ejemplo	CI_{50} (nM)
1	51
2	27
5	24
6	26
7	36
8	28
9	32
10	28
11	89
12	32
13	200
14**	55
15**	73
16**	65
17**	120
18**	670
20**	100
21	14
22	10
23	41
24**	85
31	14
** se refiere a ejemplo de referencia	

(Ejemplo de ensayo 3) Ensayo de hiperalgesia mecánica

- 10 Se ha informado de que animales con lesión nerviosa periférica y animales modelo diabéticos muestran síntomas de hiperalgesia y alodinia a estimulación mecánica o térmica. En la presente invención, se usaron ratones que padecían hiperalgesia mecánica en la evaluación.

Los ratones se aclimataron durante 30 minutos en una jaula de plástico para la medición. Después, se administró por vía oral el compuesto de ensayo a los ratones, que a su vez se evaluaron para la hiperalgesia mecánica en el tiempo

de medición predeterminado por una persona a cargo del ensayo. La evaluación de la hiperalgesia mecánica se realizó mediante una modificación parcial del procedimiento de Takasaki y col. (Pain 86 95-101, 2000) para confirmar el efecto del compuesto de ensayo sobre la hiperalgesia mecánica. Específicamente, la hiperalgesia mecánica se evaluó determinando, en base a valores de acuerdo con los siguientes criterios, el comportamiento inducido presionando a 1,4 g el filamento de von Frey sobre la planta del animal:

0: sin respuesta, 1: extracción del filamento de von Frey, y 2: agitación o lamedura de la pata trasera inmediatamente después de la estimulación.

En una medición, se dieron 6 estimulaciones a los ratones, y se usó el valor total como valor de dolor. El compuesto de ensayo se evaluó calculando la DI_{50} , que es la dosis del compuesto que ofrece un 50% de mejora en relación al valor de dolor de un grupo al que se ha administrado vehículo. En estos modelos, por ejemplo, el compuesto descrito en el Ejemplo 2 mostró una DI_{50} de 10,4 mg/kg.

(Ejemplo de ensayo 4) Ensayo de hiperalgesia térmica

En la presente invención, se usan ratones y ratas que padecen hiperalgesia térmica en la evaluación.

El compuesto de ensayo se administra por vía oral a los animales, que a su vez se evalúan para la hiperalgesia térmica en un tiempo de medición predeterminado por una persona a cargo del ensayo. Específicamente, se estimula de forma térmica la planta de la pata trasera del animal, y se mide el tiempo latente hasta el comportamiento de retirada tal como lamedura o agitación de la pata.

(Ejemplo de ensayo 5) Ensayo de placa fría

En la presente invención, se usan ratones y ratas que padecen alodinia fría en la evaluación.

La evaluación de la alodinia fría se realiza de acuerdo con el procedimiento de Tanimoto-Mori y col. (Behavioural Pharmacology 19, 85-90, 2008). Específicamente, se coloca al animal en una placa metálica a una baja temperatura, y se miden el tiempo latente hasta un comportamiento observable de elevación de la pata trasera y la duración del comportamiento de levantamiento de la pata.

(Ejemplo de ensayo 6) Ensayo de retorcimiento inducido por ácido acético en ratones

El compuesto de ensayo se administra por vía oral a ratones, a los que a su vez se les administra ácido acético al 0,6% por vía intraperitoneal en un tiempo de medición predeterminado por una persona a cargo del ensayo. Se cuenta la cantidad total de comportamientos de retorcimiento durante 10 minutos (desde 5 minutos después de la administración intraperitoneal hasta 15 minutos después de ella).

(Ejemplo de ensayo 7) Ensayo de dolor artrítico inducido con adyuvante en ratas

Se prepara un adyuvante pulverizando células bacterianas inactivadas por calor de *Mycobacterium butiricum* usando un mortero de ágata y después suspendiendo el polvo en parafina líquida seca esterilizada por calor, seguido de ultrasonificación.

Este adyuvante (100 µg/0,05 ml/pata en términos de la cantidad de células bacterianas inactivadas por calor) se inyecta por vía intradérmica en la pata trasera derecha de ratas para inducir artritis. En el día 18 después del tratamiento con adyuvante, se realiza el ensayo de dolor. Específicamente, el compuesto de ensayo se administra por vía oral a los animales. Se flexionan sus articulaciones tarsotibiales cinco veces en el tiempo de medición predeterminado por una persona a cargo del ensayo, y se registra la cantidad de vocalizaciones (0-5) como valor de dolor.

(Ejemplo de ensayo 8) Ensayo de convulsión inducido eléctricamente

El compuesto de ensayo se administra por vía oral a ratones. Se estimulan eléctricamente sus córneas en ambos ojos (60 Hz, 50 mA, 0,2 segundos) usando un aparato de estimulación eléctrica y un electrodo bipolar en un tiempo de medición predeterminado por una persona a cargo del ensayo, y se observa y registra la presencia o ausencia de extensión tónica de la pata trasera.

(Ejemplo de ensayo 9) Ensayo de convulsión inducido por pentilenotetrazol

El compuesto de ensayo se administra por vía oral a ratones, a los que se administra a su vez solución de pentilenotetrazol (85 mg/10 ml/kg, disuelto en solución salina) por vía hipodérmica en un tiempo de medición predeterminado por una persona a cargo del ensayo. Se observa y registra la presencia o ausencia de convulsión clónica durante 30 minutos.

(Ejemplo de ensayo 10)

Además, puede confirmarse el efecto de la presente invención por evaluación de acuerdo con procedimientos descritos en la siguiente página de unión de National Institutes of Health (NIH), EEUU:

5 NIH HP: Programa Antiepileptic Drug Development (ADD) (http://www.ninds.nih.gov/funding/research/asp/addadd_review.pdf)

Aplicabilidad industrial

Un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede usarse como principio activo en una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el dolor o trastornos tales como aquellos que implican al sistema nervioso central.

10 Texto libre para la lista de secuencias

SEC ID N° 1: cebador con sentido de PCR para el fragmento de la primera mitad de Cacna2d1 humano.
 SEC ID N° 2: cebador antisentido de PCR para el fragmento de la primera mitad de Cacna2d1 humano.
 SEC ID N° 3: cebador con sentido de PCR para el fragmento de la segunda mitad de Cacna2d1 humano.
 SEC ID N° 4: cebador antisentido de PCR para el fragmento de la segunda mitad de Cacna2d1 humano.
 15 SEC ID N° 5: sitio de clonación múltiple de un vector pBluescript 2.

Lista de secuencias

<110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

<120> DERIVADO DE GAMMA AMINOÁCIDO BICÍCLICO

<130> PN790991EP

20 <140> EP08833399.2
 <141> 25-09-2008

<150> JP2007-255430
 <151> 28-09-2007

<160>7

25 <170> PatentIn versión 3.4

<210> 1
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> cebador con sentido de PCR para Cacna2d1 humano anterior

<400> 1
 agctgcgcc gctagcgcca ccatggctgg ctgcctgctg gc 42

35 <210> 2
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> cebador antisentido de PCR para Cacna2d1 humano anterior

40 <400> 2
 attagatcg attgcaaagt aataccc 27

45 <210> 3
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>

ES 2 433 890 T3

<223> cebador con sentido de PCR para Cacna2d1 humano posterior

<400> 3

aatgggtatt actttgcaat cgatcc 26

<210> 4

5 <211> 32

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> cebador antisentido de PCR para Cacna2d1 humano posterior

10 <400> 4

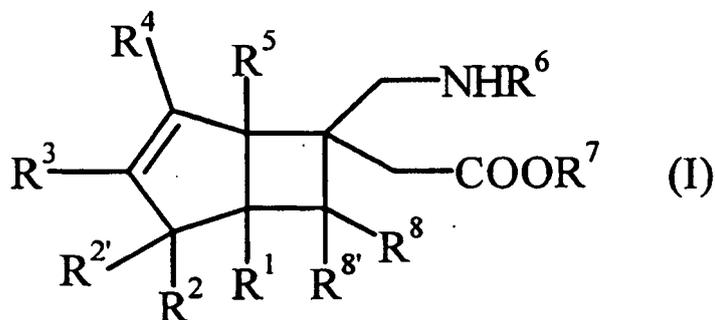
agtcggatcc tcataacagc cgggtgtgctg tg 32

<210> 5

<211> 98

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

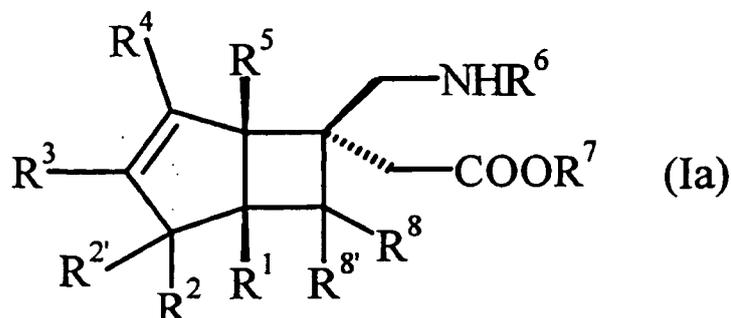


5 en la que
 R^1 , R^2 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^8 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; y
 R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo butilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo etilo.

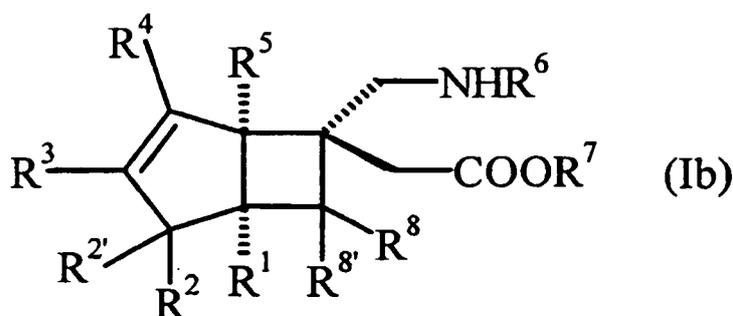
10 3. Una sal farmacológicamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la sal farmacológicamente aceptable es clorhidrato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, representado por la fórmula general (Ia) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



15 en la que
 R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^8 son como se han definido en la reivindicación 1,

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, representado por la fórmula general (Ib) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



20 en la que
 R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^8 son como se han definido en la reivindicación 1,

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes:

- 5 ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-metilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-propilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 ácido (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-butilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 10 ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 ácido [(1S,5R,6R)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 clorhidrato del ácido [(1S,5R,6R)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 benenosulfonato del ácido [(1S,5R,6R)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 ácido [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 p-toluenosulfonato del ácido [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 15 benenosulfonato del ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético;
 y ácido [(1S,5R,6R)-6-aminometil-3-etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acético.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como principio activo.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento y/o prevención del dolor.

- 20 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico, dolor causado por lesión periférica y de tejido blando, neuralgia post-herpética, neuralgia occipital, neuralgia del trigémino, neuralgia del mielómero o intercostal, dolor central, dolor neuropático, migraña, dolor asociado con osteoartritis o reumatismo articular, dolor asociado con contusión, torcedura, o traumatismo, espondilalgia, dolor causado por lesión en la médula espinal o tronco encefálico, dolor en la zona lumbar, neuralgia ciática, dolor de muelas, síndrome de dolor miofascial, dolor por episiotomía, dolor por gota, dolor causado por quemadura, dolor cardiaco, dolor muscular, dolor ocular, dolor inflamatorio, dolor orofacial, dolor abdominal, dolor asociado con dismenorrea, dolor de parto, o endometriosis, somatalgia, dolor asociado con lesión nerviosa o radicular, dolor asociado con amputación, tic doloroso, neuroma, o angitis, dolor causado por neuropatía diabética (o dolor neuropático periférico diabético), dolor causado por neuropatía inducida por quimioterapia, neuralgia facial atípica, dolor neuropático en la zona lumbar, neuralgia asociada con VIH, neuralgia asociada con SIDA, hiperalgesia, dolor urente, dolor repentino, dolor causado por quimioterapia, neuralgia occipital, dolor psicogénico, dolor asociado con cálculos biliares, dolor neuropático o no neuropático asociado con cáncer, dolor del miembro fantasma, dolor abdominal funcional, cefalea, cefalea por tensión aguda o crónica, cefalea sinusal, cefalea en racimos, dolor de la articulación temporomandibular, dolor del seno maxilar, dolor causado por espondilartrosis anquilosante, dolor postoperatorio, dolor cicatrizal, dolor no neuropático crónico, fibromialgia, esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia (epilepsia parcial, convulsiones parciales en el adulto, y convulsiones parciales en pacientes de epilepsia), trastorno de ansiedad generalizada, y síndrome de las piernas inquietas.

- 40 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento y/o prevención de dolor causado por neuropatía diabética.

11. Uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención del dolor.

- 45 12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención del dolor causado por neuropatía diabética.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento y/o prevención de neuralgia post-herpética.

- 50 14. Uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de la neuralgia post-herpética.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la fibromialgia.

- 55 16. Uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de la fibromialgia.