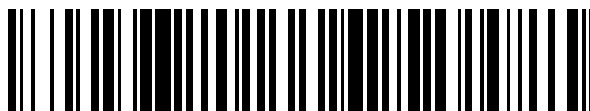


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 324**

51 Int. Cl.:

C07C 49/627 (2006.01)

C07C 323/58 (2006.01)

C07C 229/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2008 E 13177681 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 2657219**

54 Título: **Intermedio para producir un 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:

13.03.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SHIMADA, KOUSEI;
KAWAMURA, ASUKA;
ARAKAWA, NAOHISA y
DOMON, YUKI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 531 324 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

Intermedio para producir un derivado de γ -aminoácido bicíclico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un intermedio para producir un derivado de γ -aminoácido bicíclico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, cuyo derivado o sal tiene actividad como ligando $\alpha_2\delta$ y afinidad por la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio dependiente de voltaje.

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 similar 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).

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.

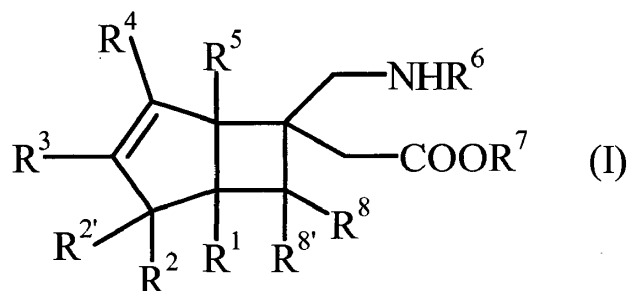
25 Documento de patente 1: folleto del documento WO 04/006836
 Documento de patente 2: folleto del documento WO 99/21824
 Documento de patente 3: folleto del documento WO 01/28978
 Documento de patente 4: folleto del documento WO 02/085839
 Documento no de patente 1: J Biol. Chem. 271 (10): 5768-5776, 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

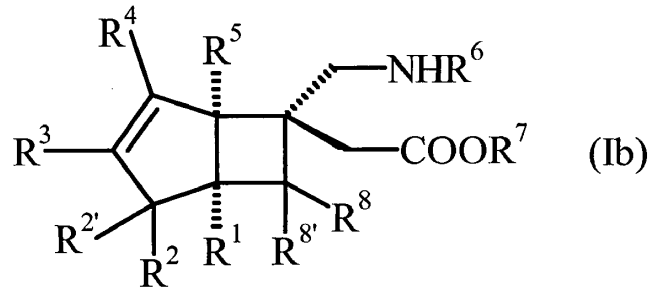
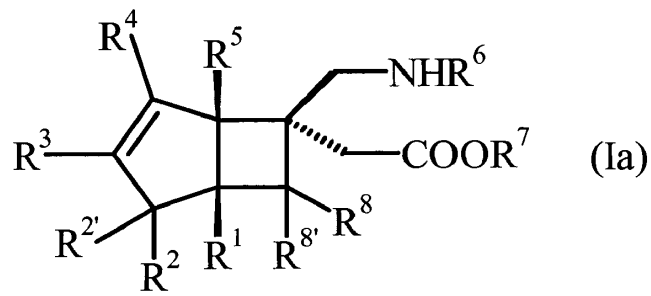
35 Marotta E., et al.: en Tetrahedron, 1994, 50, pp7645-7656; Marotta E., et al.: Tetrahedron Letters, 1994, 35, pp 2949-2950; Confalonieri G., et al.: Tetrahedron, 1994, 50, pp3235-3250; Snider B., et al.: J.Org.Chem., 1988, 53, pp5320-5328; y Kirmse W., et al.: J.Org.Chem., 1987, 52, pp515-521, divulgan (+/-)-(1S,5R)-Biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona y (+/-)-(1S,5R)-3-metilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona, y sus síntesis partiendo de ácido 3-hidroxihept-6-enoico o ácido 3-hidroxi-4-metilhept-6-enoico, y anhídrido acético.

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

40 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.

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un intermedio para producir un derivado de γ -aminoácido bicíclico que tenga excelente actividad como ligando $\alpha_2\delta$, derivado que se representa mediante la fórmula general (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:





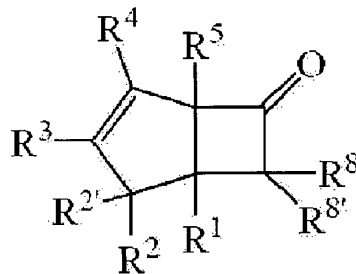
en las que

- 5 $R^1, R^2, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ y R^8 con cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; y R^3 es un grupo etilo.

Medios para resolver los problemas

La presente invención proporciona:

- (1) un compuesto representado por la fórmula general (1):

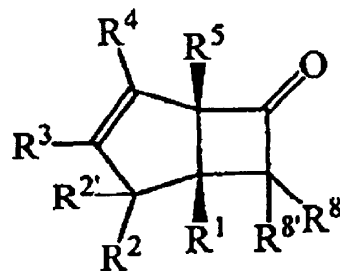


(1)

- 10 en la que

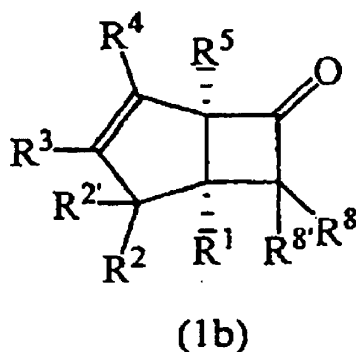
$R^1, R^2, R^2, R^4, R^5, R^8$ y R^8 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; y R^3 es un grupo etilo;

- (2) un compuesto de acuerdo con (1), en el que la fórmula general (1) es la fórmula general (1a):



(1a)

(3) un compuesto de acuerdo con (1), en el que la fórmula general (1) es la fórmula general (1b):



Ventajas de la invención

5 La presente invención puede proporcionar un intermedio representado mediante la fórmula general (1) para producir un derivado de γ -aminoácido bicyclico representado mediante la fórmula general (I) que tiene una excelente actividad como un ligando $\alpha_2\delta$, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, derivado o sal que puede ser útil en 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.

10 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.

15 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 benzenosulfonato 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 clorhidrato, benzenosulfonato 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 dicitohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de cloroprocaína, sal de procaína, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio y sal de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácido, tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato.

Un compuesto representado por la fórmula general (I), (Ia) o (Ib), 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.

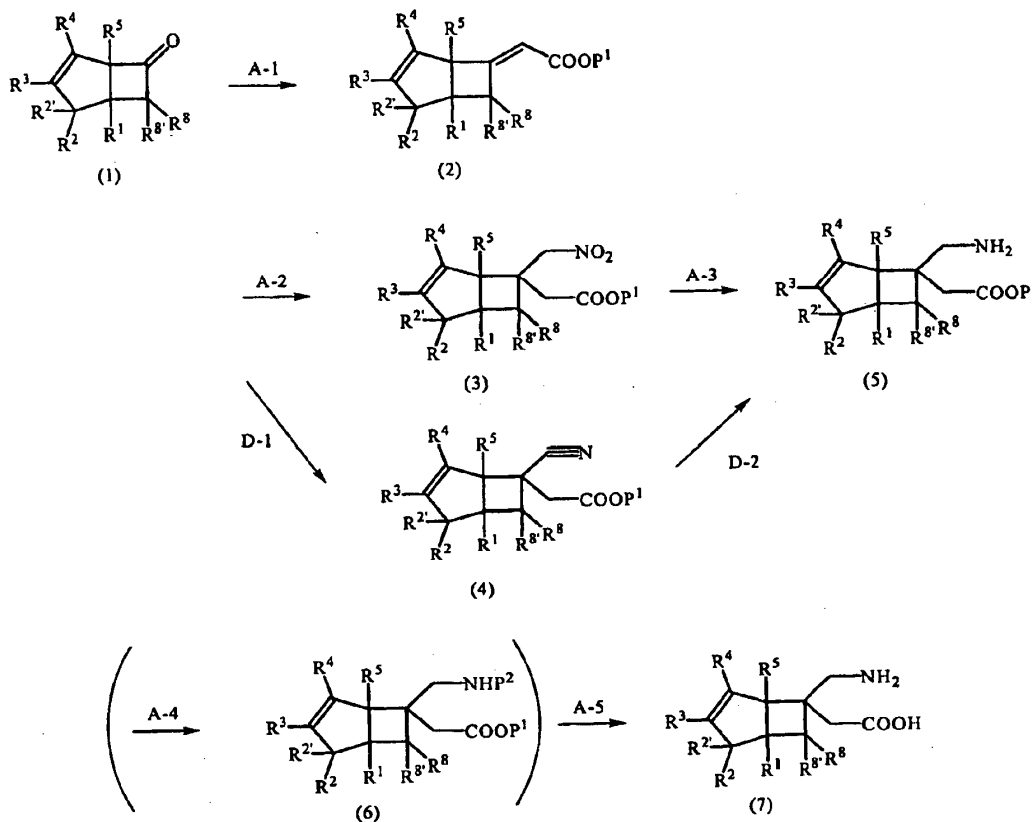
35 El compuesto representado por la fórmula general (I) se ilustra específicamente mediante los compuestos descritos en, por ejemplo, la Tabla 1 siguiente.

[Tabla 1]

Nº	R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ⁴
8	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
Nº	R ⁵	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁸
8	-H	-H	-H	-H	-H

5 Un compuesto representado por la fórmula general (I) se produce mediante, por ejemplo, un procedimiento A (etapa A-1, etapa A-2, etapa A-3, etapa A-4 opcional y etapa A-5) o un procedimiento D (etapa A-1, etapa D-1, etapa D-2, etapa A-4 opcional y etapa A-5).

[Procedimientos A y D]



en las que R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁸ y R^{8'} son como se han definido anteriormente; P¹ representa un grupo protector para un grupo carboxilo; y P² representa 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-metiltilio)-etilo, 3-metil-2-butenilo, 5-indanilo y 3-ftalidilo.

P² no está particularmente limitado, siempre y cuando se use generalmente como grupo protector para grupos amino. Los ejemplos del mismo incluyen grupos formilo, fenilcarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, feniloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilcarbonilo, bencilo, benzhidrido, 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 alquenilación 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 tetrahydrofurano.

Los materiales secundarios usados incluyen: reactivos de Horner-Emmons; dialquilsulfonoacetatos 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 tetrahydrofurano o acetónitrilo.

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 diazabicicoundeceno o haluro de tetraalquilamonio.

ES 2 531 324 T3

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).

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.

10 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).

15 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.

20 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.

25 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.

30 [Etapa A-4]

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.

35 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.

40 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-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.

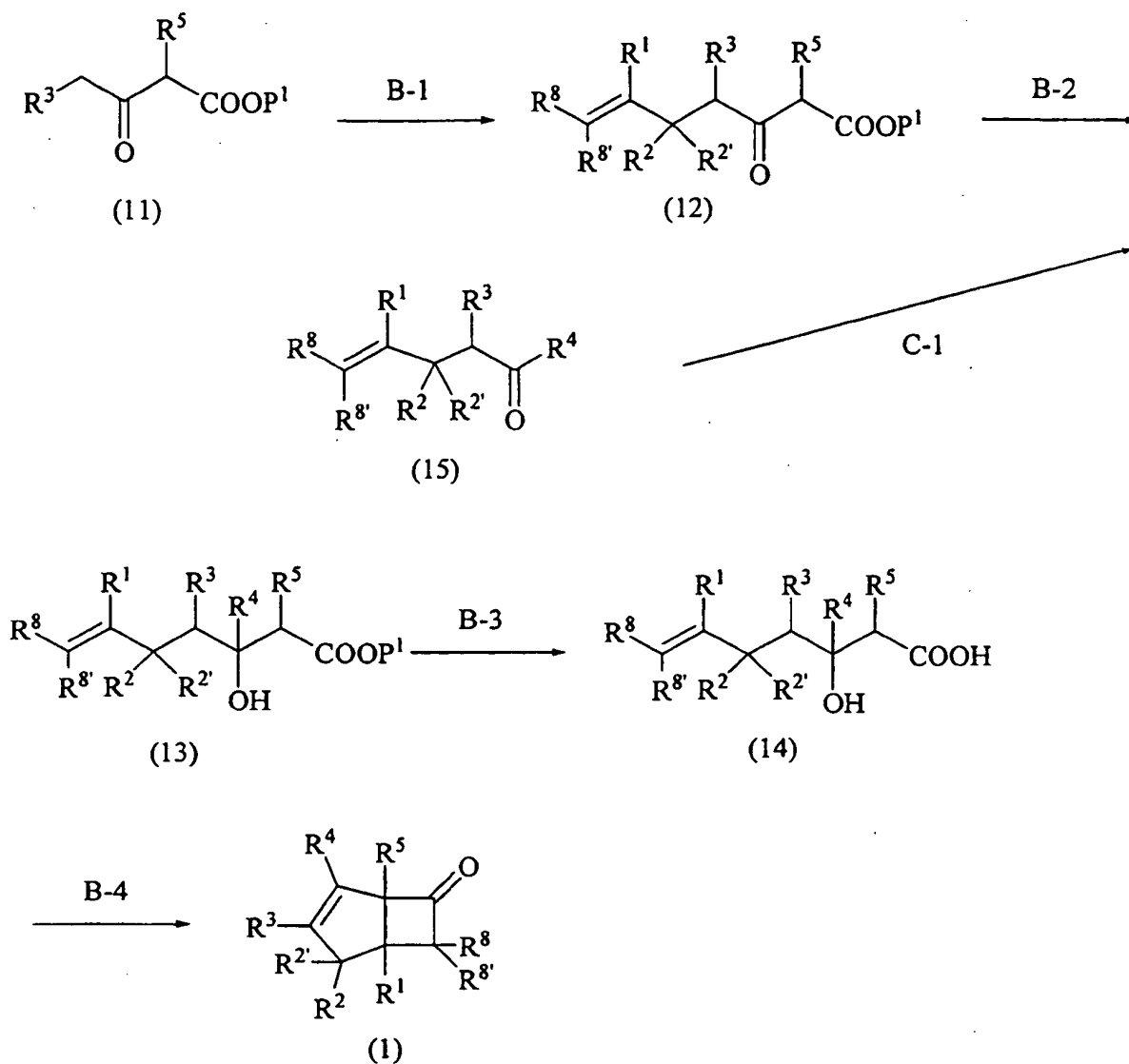
45 Los disolventes usados incluyen los mismos que los de la etapa A-3. Se prefieren disolventes de éter o disolventes de éster, y se prefiere más dioxano o acetato de etilo.

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 100 °C, preferentemente 0 °C a temperatura ambiente.

- 5 El compuesto (1) obtenidos por los procedimientos de producción 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.

[Procedimientos B y C]



- 10 en las que R^1 , R^2 , R^2' , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , $R^{8'}$ y P^1 son como se han definido anteriormente.

[Etapa B-1]

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.

- 15 Los materiales secundarios usados incluyen haluro de alilo y haluro de crotilo. Se prefiere bromuro de alilo o cloruro de crotilo.

ES 2 531 324 T3

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.

5 [Etapa B-2]

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.

[Etapa C-1]

15 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 dimetílico o borato de trimetilo.

20 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 *terc*-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.

25 [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.

35 [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).

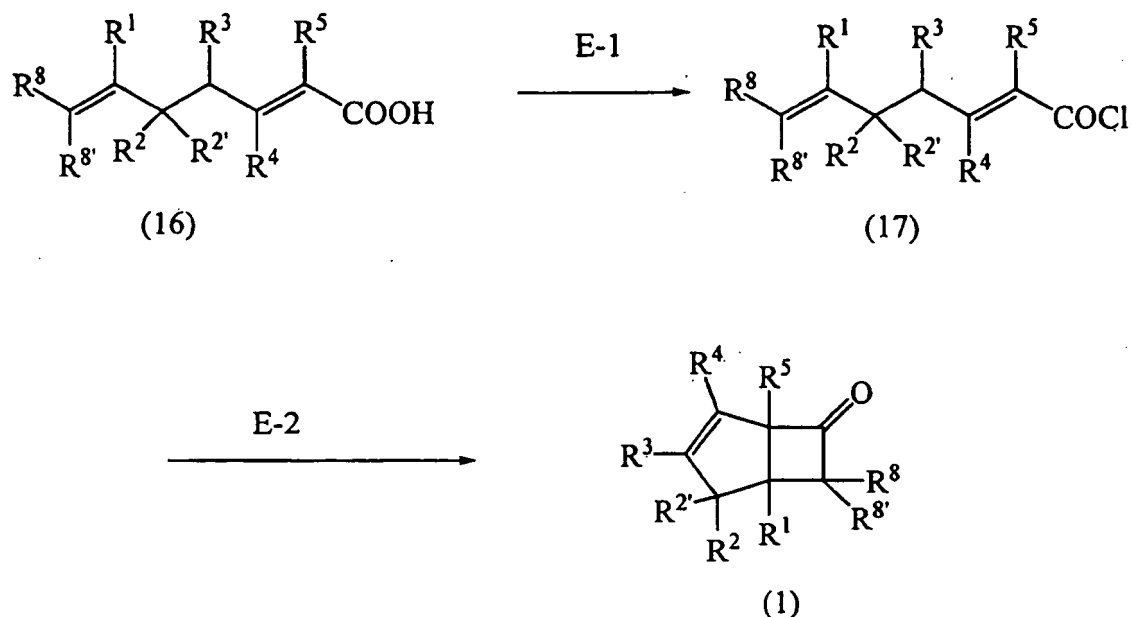
Los disolventes usados no están particularmente limitados, siempre y cuando sean disolventes que no inhiban la reacción y puedan disolver el material de partida en cierto grado. Los disolventes incluyen disolventes aromáticos, disolventes de éter, disolventes hidrocarburo halogenados, disolventes de 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.

45

[Procedimiento E]



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

[Etapa E-1]

- 5 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.

- 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 temperatura ambiente a 120 °C.

[Etapa E-2]

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

- 15 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.

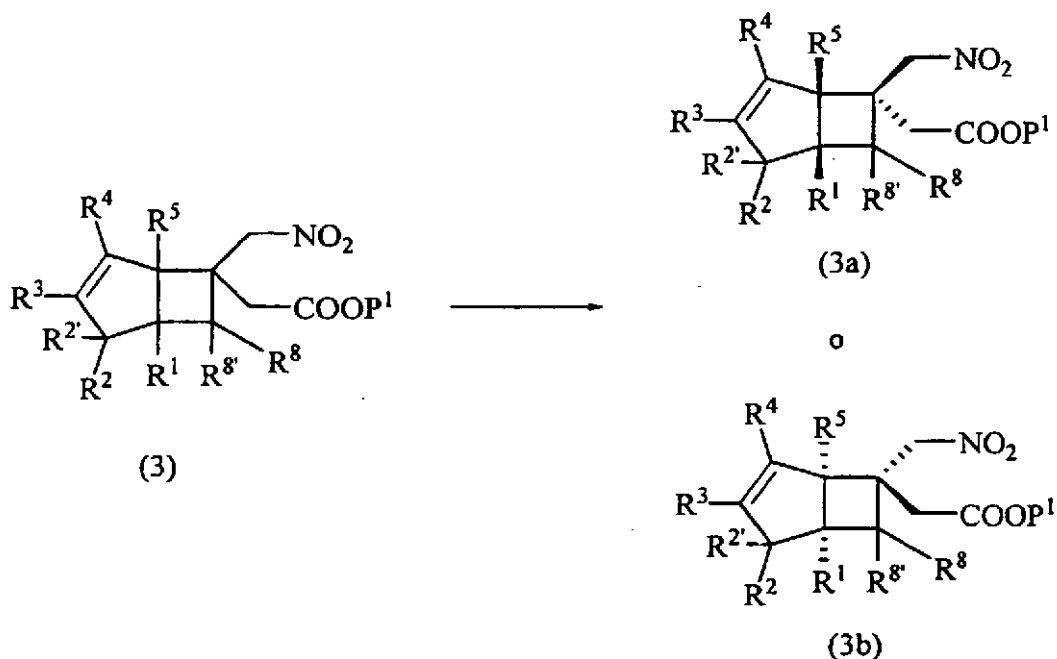
La temperatura de reacción difiere dependiendo de los tipos del compuesto de partida, los disolventes, los reactivos, etc., y es normalmente de 0 a 150 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 120 °C.

- 20 El compuesto representado por la fórmula general (1a) o (1b) es un isómero óptico del compuesto representado por la fórmula general (1) y se produce por el procedimiento A más, por ejemplo, un procedimiento F, G, o H que se muestra más adelante.

[Procedimiento F]

- 25 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 (1a) o (1b) se produce a través de las etapas A-3 a A-5.

[Procedimiento F]



en las que R^1 , R^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^6 y P^1 son como se han definido anteriormente.

- 5 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.

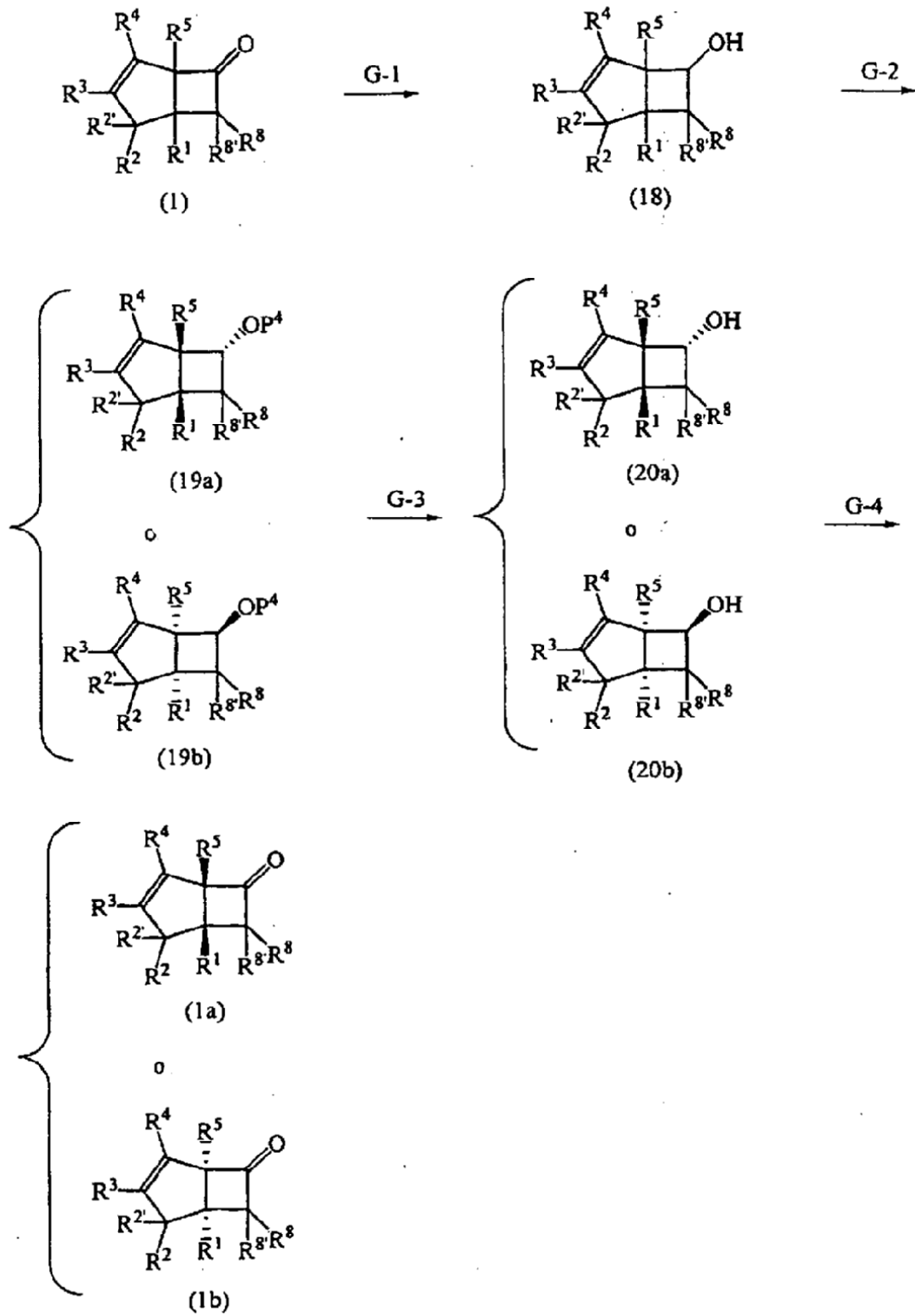
- 10 La temperatura usada es normalmente de 0 a 40 °C, preferentemente de 20 a 40 °C.

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

El compuesto representado por la fórmula general (1a) o (1b) 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.

- 15 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 (1a) o (1b) se produce a través de las etapas A-1 a A-5.

[Procedimiento G]



en las que $R^1, R^2, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8$ 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, benciloxicarbonilo, 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).

5 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.

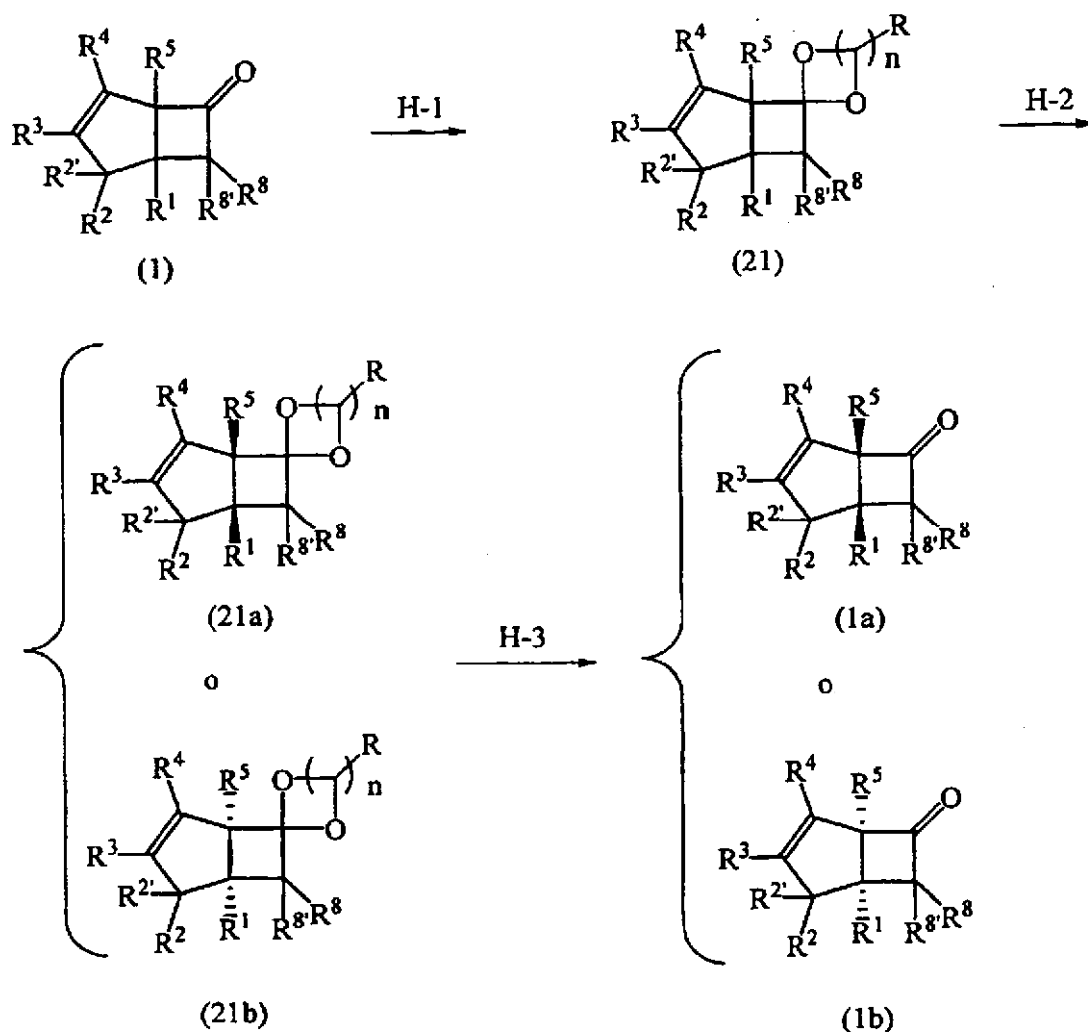
Los reactivos usados incluyen cloruro de ácido. Se prefiere cloruro de oxalilo.

10 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]

15 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.

[Procedimiento H]



[Etapa H-1]

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

5 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.

10 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]

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

15 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.

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

[Etapa H-3]

La etapa H-3 es una etapa de síntesis del compuesto (1a) o (1b) a partir del compuesto (21a) o (21b).

25 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 alcanforsulfónico.

30 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.

35 El compuesto representado por la fórmula general (I), (Ia) o (Ib), 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.

Ejemplos

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

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

40 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

50

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).

5 (8-b) Ácido 4-etil-3-hidroxihept-6-enoico

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-Etilbiciclo[3,2,0]hept-3-en-6-ilidenoacetato de *terc*-butilo

15 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).

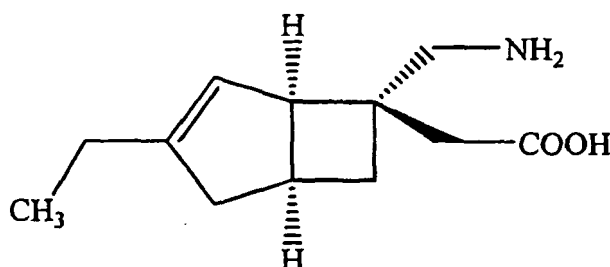
(8-d) (±)-[(1S,5R,6R)-3-Etil-6-(nitrometil)biciclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

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

40 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 %).

(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).

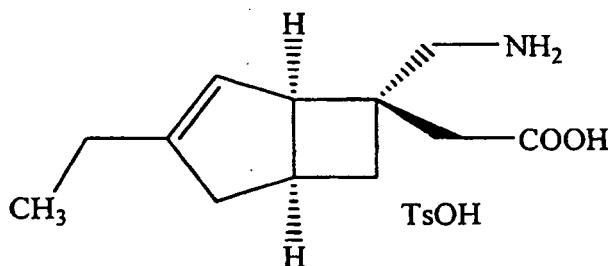
(21-b) [(1R,5S,6S)-6-(*terc*-Butoxicarbonilamino)metil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo

- 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

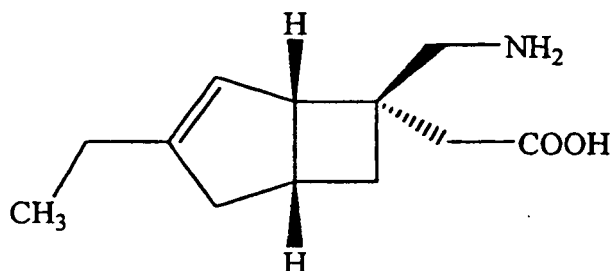
- 25 Una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (100 ml) se añadió a (1R,5S,6S)-[6-(*terc*-butoxicarbonilaminometil)-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *terc*-butilo (9,82 g, 23,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró 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)



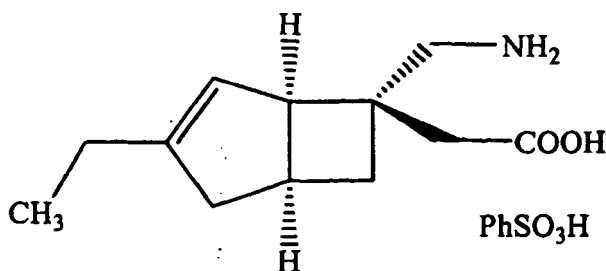
(23-a) [(1S,5R,6R)-6-(*tert*-Butoxicarbonilamino)metil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo

- 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.
- 10 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

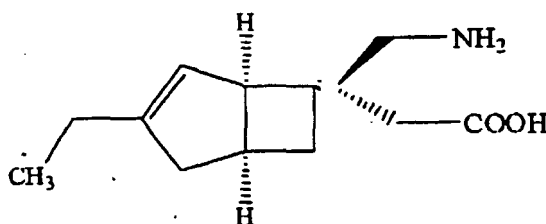
- 15 Se disolvió [(1S,5R,6R)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)metil-3-etilbicyclo[3,2,0]hept-3-en-6-il]acetato de *tert*-butilo (8,54 g, 23,36 mmol) en una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (100 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se 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 %).
- 20

(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)



- 25 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 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 %).

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

8(8-a)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) :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 ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) :δ ppm: 0,91-0,96 (3H, m), 1,39-1,52 (3H, m), 2,01-2,28 (2H, m), 2,52-2,55 (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)+.
8 (8-c)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) :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). 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). EM (FAB) : m/z : 235 (M+H)+, 257 (M+Na)+.
8 (8-d)	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) :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)+.
8 (8-e)	Pf. 175-176 °C. RMN ¹ H (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 (H, 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). IR (KBr) : cm-1: 2962, 2928, 2897, 2877, 1559, 1527, 1403. EM (FAB) : m/z : 210 (M+H)+, 232 (M+Na)+. Anal. calc. para C ₁₂ H ₁₉ NO ₂ : C, 68,87; H, 9,15; N, 6,69; Encontrado C, C, 67,64; H, 9,18; N, 6,61,
21 (21-b)	RMN ¹ H (400 Hz, 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 ²⁵ -90,6° (c=1,37, CHCl ₃).
21 (21-c)	Pf. 182-183 °C [α] _D ²⁵ -110,3° (c=0,85, MeOH). RMN ¹ H (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), 2,46-2,53 (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). IR (KBr) : cm-1: 2962, 2928, 2897, 2877, 1559, 1527, 1403. EM (FAB) : m/z : 210 (M+H)+, 232 (M+Na)+. Anal. calc. para C ₁₂ H ₁₉ NO ₂ : C, 68,87; H, 9,15; N, 6,69; Encontrado C, C, 65,55; H, 9,16; N, 6,45,

(continuación)

22	<p>Pf. 171-172 °C $[\alpha]_{25D} -59,6^\circ$ (c=1,02, MeOH) ¹H RMN (400 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 (FAD+) : m/z : 210 (libre+H)+ ; (FAB-) ; m/z : 208 (free-H)-, 171 (TsOH-H)-. Anal. calc. para C₁₉H₂₇N₀S: 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 0,7H₂O: 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>
31	<p>Pf. 172-173 °C. $[\alpha]_{20D} -68,1^\circ$ (c 0,98, MeOH). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) : 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, 1415, 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,</p>
37	<p>Pf. 167-169 °C; ¹H RMN (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 = 16,6 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)+. HRMS(IEN+) calc. para (M + H)+: 210,14990. 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>

(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)

10 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

15 Se diluyeron la fracción de membrana celular que expresa Cacna2d1 humano obtenible de acuerdo con el Ejemplo de Ensayo 1(c) del documento EP2192109A1 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 μ l 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").

10 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 párrafo a), y se midió el nivel de unión por el procedimiento descrito en el párrafo 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 inhibitora [x]", se determinó la tasa inhibitora (%) en base a la siguiente ecuación:

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

en la que

el nivel de unión [0] se refiere al nivel de unión de ³H-GBP obtenido sin la adición del compuesto.

20 La tasa inhibitora se representó frente a la concentración. A partir de este resultado, se calculó un "valor de CI₅₀", 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 siguiente:

Ejemplo	CI ₅₀ (nM)
8	28
21	14
22	10
23	41
31	14

(Ejemplo de ensayo 2) Ensayo de hiperalgesia mecánica

25 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.

30 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:

35 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.

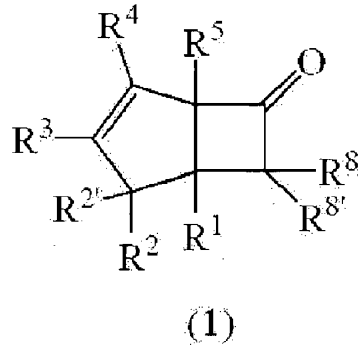
El compuesto de ensayo se evaluó calculando la DI₅₀, que es la dosis del compuesto que ofrece un 50 % de mejora en relación al valor de dolor de un grupo al que se ha administrado vehículo.

Aplicabilidad industrial

40 Un compuesto de la presente invención puede usarse como un intermedio para producir un principio activo en una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el dolor o trastornos tales como aquellos que implican al sistema nervioso central.

REIVINDICACIONES

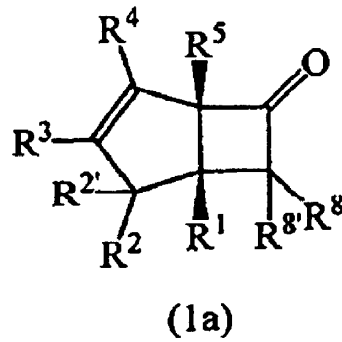
1. Un compuesto representado por la fórmula general (1):



en la que

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fórmula general (1) es la fórmula general (1a):



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fórmula general (1) es la fórmula general (1b):

