(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 611 947**

(51) Int. CI.:

C07C 205/50	(2006.01)	***C07B 57/00***	(2006.01)
C07C 201/12	(2006.01)	***C07B 61/00***	(2006.01)
C07C 201/16	(2006.01)		
C07C 227/00	(2006.01)		
C07C 227/42	(2006.01)		
C07C 229/32	(2006.01)		
C07C 253/10	(2006.01)		
C07C 253/30	(2006.01)		
C07C 253/34	(2006.01)		
C07C 255/47	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2014 PCT/JP2014/068101**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15005298**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2014 E 14823864 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2871176**

(54) Título: **Procedimiento de preparación para derivado de δ-aminoácido bicíclico ópticamente activo**

(30) Prioridad:

08.07.2013 JP 2013143052

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2017

(73) Titular/es:

DAIICHI SANKYO CO., LTD. (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

(72) Inventor/es:

NAKAMURA, YOSHITAKA;
UKAI, KAZUTOSHI;
KITAWAKI, TAKAFUMI;
NAKAJIMA, TAKUMI;
KITAGAWA, YUTAKA;
FURUYA, YUKITO;
IMAI, MAKOTO;
NUMAGAMI, EIJI;
WAKAYAMA, MASAKAZU y
SAITO, AYAKO

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

DESCRIPCION

Procedimiento de preparación para derivado de δ-aminoácido bicíclico ópticamente activo

Campo técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un compuesto bicíclico ópticamente activo. De acuerdo con la presente invención, puede producirse de manera eficaz un compuesto bicíclico altamente puro.

Técnica antecedente

Hasta ahora, los ligandos $\alpha_2\delta$ han sido conocidos como fármacos terapéuticos para el dolor neuropático. Dichos ligandos $\alpha_2\delta$ incluyen, por ejemplo, gabapentina y pregabalina. Los ligandos $\alpha_2\delta$ que incluyen estos compuestos son útiles en el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático, etc. (por ejemplo, Literatura de Patente 1). Otros compuestos se divulgan, por ejemplo, en las Literaturas de Patentes 2, 3 y 4.

La presente solicitud ha sido también previamente informada en las Literaturas de Patentes 5 y 6, las cuales divulgan ligandos $\alpha_2\delta$ y procedimientos para su producción.

Lista de citas

Literatura de Patente

Literatura de Patente 1: EE.UU. 2006/154929

Literatura de Patente 2: EE.UU. 2003/220397

Literatura de Patente 3: EE.UU. 2004/152779

Literatura de Patente 4: EE.UU. 2003/78300

Literatura de Patente 5: EE.UU. 2010/249229

Literatura de Patente 6: EE.UU. 2012/71685

Sumario de la invención

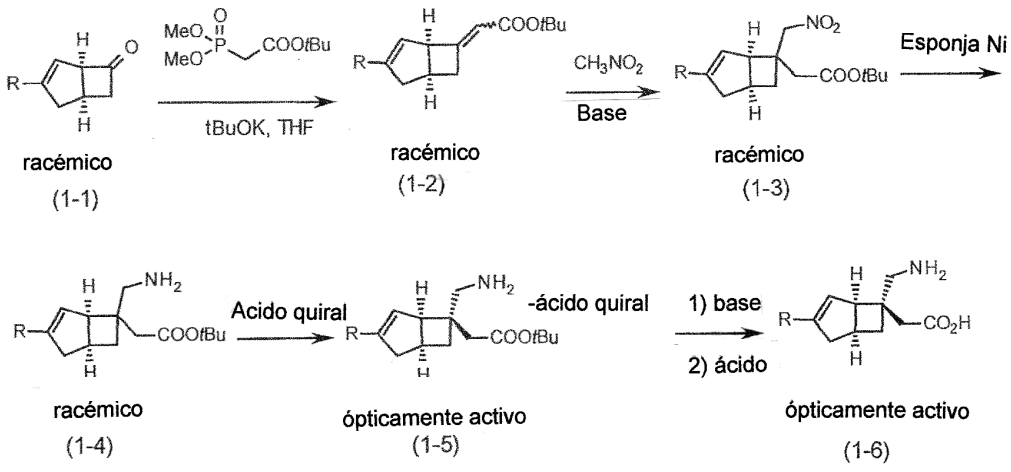
Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producción de un compuesto bicíclico ópticamente activo, en particular, un derivado de γ-aminoácido bicíclico, o una sal aceptable farmacológicamente del mismo, o un compuesto intermedio para la síntesis del compuesto o la sal en una alta pureza en una manera estereoespecífica.

Las Literaturas de Patentes 5 y 6 han informado de un procedimiento de producción de un compuesto (1-6) tal como se describe en el Esquema 1.

[Fórmula 1]

Esquema 1



Los inventores de la presente solicitud han llevado a cabo de manera continuada estudios cuidadosos para desarrollar procedimientos eficaces centrándose en un procedimiento para el estereocontrol de un carbono asimétrico y un procedimiento de producción de un compuesto altamente puro (1-6) en el procedimiento de producción del compuesto (1-6).

Los procedimientos de producción anteriores no son muy buenos en términos de la estereoselectividad del carbono cuaternario para la producción del compuesto (1-3) a partir del compuesto (1-2) y causan contaminación desfavorable por diastereómeros, los cuales, desventajosamente, deben separarse en etapas posteriores.

Además, la producción del compuesto (1-6) a partir del compuesto (1-5) requiere calentamiento en la presencia de un ácido para la desprotección del grupo éster terc-butilo. En este procedimiento, la isomerización posicional del doble enlace tiene lugar como una reacción secundaria.. Desventajosamente, el compuesto (1-6) está, de esta forma, contaminado por una cantidad relativamente grande de los isómeros posicionales resultantes. Un reto adicional a los procedimientos anteriores es cómo obtener compuesto altamente puro (1-6).

De manera específica, los problemas a resolver mediante la presente invención son cómo obtener, con alta estereoselectividad, el carbono cuaternario que se forma durante la conversión del compuesto (1-2) en el compuesto (1-3), y cómo obtener compuesto (1-6) altamente puro mediante la supresión de substancias relacionadas como subproductos en el procedimiento de producción.

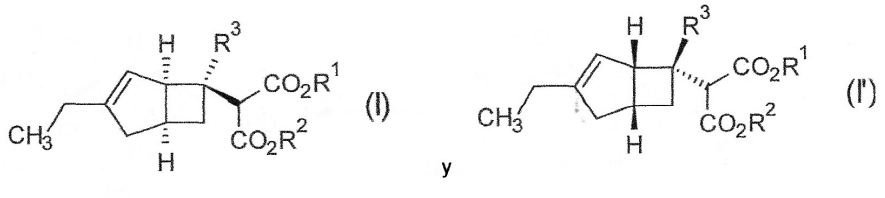
Los inventores de la presente solicitud han llevado a cabo de manera continuada estudios cuidadosos para resolver estos problemas y consecuentemente resolver los problemas, dando lugar a la terminación de la presente invención.

Solución al problema

La presente invención se describe a continuación.

[1] Una mezcla de compuestos representados por las fórmulas generales (I) y (I'):

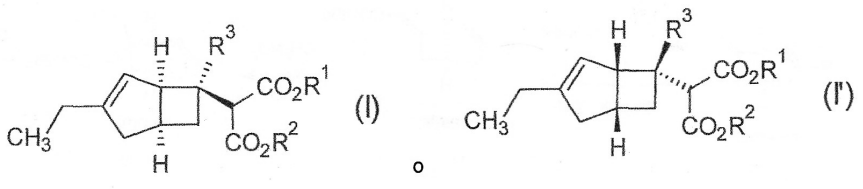
[Fórmula 2]



en las que R^1 y R^2 son el mismo o diferente y cada uno representa cualquier grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6} (preferiblemente, cuando uno de R^1 y R^2 es cualquier grupo seleccionado entre un grupo alquilo de C_{1-6}, el otro resto es un átomo de hidrógeno), o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar un grupo isopropilideno; y R^3 representa un grupo ciano o un grupo nitrometilo.

[2] Un compuesto que tiene la configuración de únicamente uno de los compuestos representados por las fórmulas generales (I) y (I'):

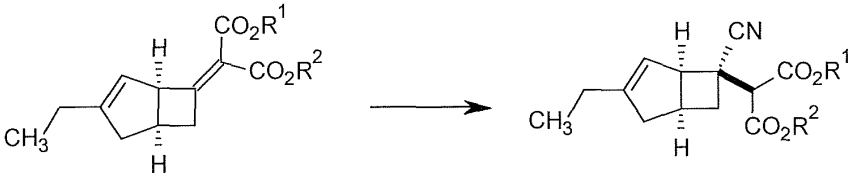
[Fórmula 3]



en las que R^1 y R^2 son el mismo o diferente y cada uno representa cualquier grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6} (preferiblemente, cuando uno de R^1 y R^2 es cualquier grupo seleccionado entre un grupo alquilo de C_{1-6}, el otro resto es un átomo de hidrógeno), o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar un grupo isopropilideno; y R^3 representa un grupo ciano o un grupo nitrometilo.

[3] Un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (Ia) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende la mezcla de un compuesto representado por la fórmula general (II) (y/o un enantiómero del mismo) con una sal de metal alcalino de cianuro de hidrógeno en un disolvente, para producir el compuesto representado por la fórmula general (Ia) (y/o un enantiómero del mismo):

[Fórmula 4]



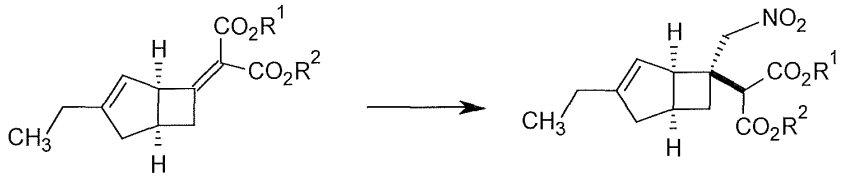
(II) (Ia)

en las que R^1 y R^2 son el mismo o diferente y cada uno representa cualquier grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6} (preferiblemente, cuando uno de R^1 y R^2 es cualquier grupo seleccionado entre un grupo alquilo de C_{1-6}, el otro resto es un átomo de hidrógeno), o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar un grupo isopropilideno.

[4] Un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (Ib) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende

la mezcla de un compuesto representado por la fórmula general (II) (y/o un enantiómero del mismo) con nitrometano en la presencia de una base en un disolvente, para producir el compuesto representado por la fórmula general (Ib) (y/o un enantiómero del mismo):

[Fórmula 5]



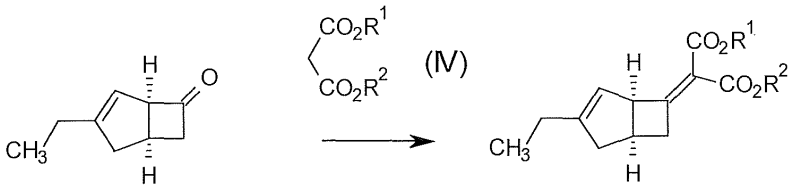
(II) (Ib)

en las que R^1 y R^2 son el mismo o diferente y cada uno representa cualquier grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6} (preferiblemente, cuando uno de R^1 y R^2 es cualquier grupo seleccionado entre un grupo alquilo de C_{1-6}, el otro resto es un átomo de hidrógeno), o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar un grupo isopropilideno.

[5] Un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (Ia) o (Ib) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende

la producción de un compuesto representado por la fórmula general (II) (y/o un enantiómero del mismo) a partir de un compuesto representado por la fórmula general (III) (y/o un enantiómero del mismo) y un compuesto representado por la fórmula general (IV) usando un ácido de Lewis y, a continuación, la producción del compuesto representado por la fórmula general (Ia) o (Ib) (y/o un enantiómero del mismo), mediante un procedimiento de acuerdo con [3] ó [4]:

[Fórmula 6]

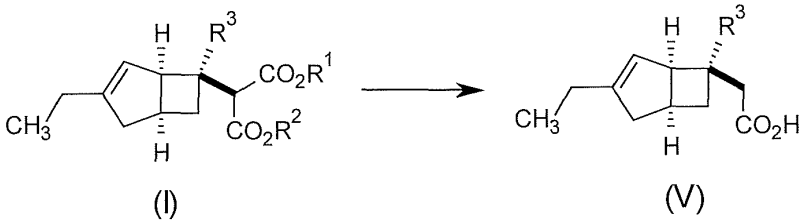


(III) (IV) (II)

en las que R^1 y R^2 son el mismo o diferente y cada uno representa cualquier grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6} (preferiblemente, cuando uno de R^1 y R^2 es cualquier grupo seleccionado entre un grupo alquilo de C_{1-6}, el otro resto es un átomo de hidrógeno), o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar un grupo isopropilideno.

[6] Un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (V) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende el tratamiento de un compuesto representado por la fórmula general (I) (y/o un enantiómero del mismo) con una base en un disolvente:

[Fórmula 7]

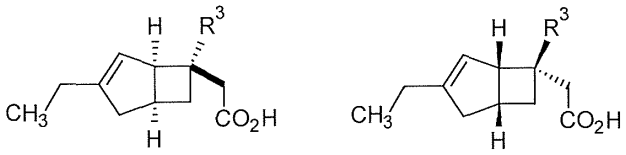


(I) (V)

en las que R^1 y R^2 son el mismo o diferente y cada uno representa cualquier grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6} (preferiblemente, cuando uno de R^1 y R^2 es cualquier grupo seleccionado entre un grupo alquilo de C_{1-6}, el otro resto es un átomo de hidrógeno), y R^3 representa un grupo ciano o un grupo nitrometilo.

[7] Un procedimiento para la separación de un compuesto representado por la fórmula general (V) y un compuesto representado por la fórmula genera (V'), que comprende dejar que una mezcla del compuesto representado por la fórmula general (V) y el compuesto representado por la fórmula general (V') formen una sal con una amina orgánica ópticamente activa:

[Fórmula 8]

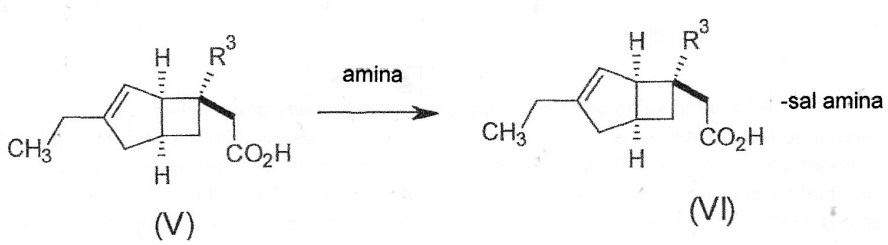


(V) (V')

en las que R^3 representa un grupo ciano o un grupo nitrometilo.

[8] Un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (VI), que comprende dejar que un compuesto representado por la fórmula general (V) forme una sal con una amina orgánica en la presencia de un disolvente:

[Fórmula 9]



(V) (VI)

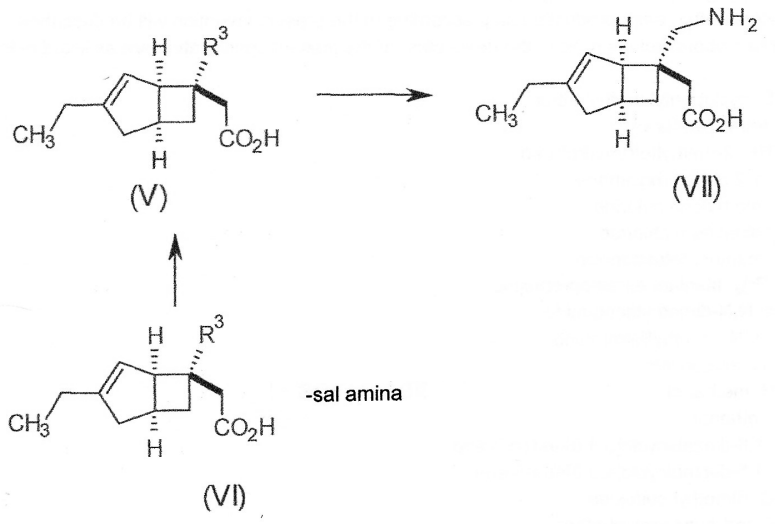
en las que R^3 representa un grupo ciano o un grupo nitrometilo.

[9] El procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (VI) de acuerdo con [8], en la que R^3 es un grupo nitrometilo, la amina orgánica usada es una amina orgánica ópticamente activa, y está ópticamente resuelta una mezcla racémica del compuesto representado por la fórmula general (V).

[10] Un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula (VII) a partir de un compuesto representado por la fórmula general (VI), que comprende

la conversión del compuesto representado por la fórmula general (VI) a un compuesto representado por la fórmula general (V), mediante disociación de la sal y, a continuación, sometiendo al compuesto representado por la fórmula general (V) a reacción de reducción en la presencia de un catalizador de metal en un disolvente, bajo una atmósfera de hidrógeno, para producir el compuesto representado por la fórmula (VII):

[Fórmula 10]



en las que R^3 representa un grupo ciano o un grupo nitrometilo.

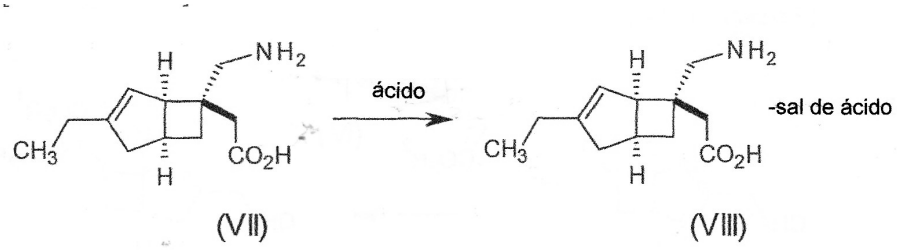
[11] El procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula (VII) de acuerdo con [10], en el que el catalizador de metal es un catalizador de esponja de níquel o un catalizador de esponja de cobalto.

[12] El procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula (VII) de acuerdo con [10] o [11], en la que R^3 es un grupo ciano.

[13] El procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula (VII) de acuerdo con uno cualquiera de [10] a [12], en el que el disolvente es agua, y la reacción de reducción se lleva a cabo bajo condiciones básicas mediante la adición de un hidróxido de un metal alcalino.

[14] Un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (VIII), que comprende la producción de un compuesto representado por la fórmula (VII) mediante un procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de [10] a [13], y dejando que el compuesto representado por la fórmula (VII) forme una sal con un ácido orgánico en la presencia de un disolvente:

[Fórmula 11]



[15] El procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (VIII) de acuerdo con [14], en el que el ácido orgánico es ácido bencenosulfónico.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención es útil dado que la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto bicíclico ópticamente activo, en particular, un derivado γ-aminoácido bicíclico, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, o un compuesto intermedio para la síntesis del compuesto o la sal en una alta pureza, en una manera estereoespecífica.

Descripción de la realizaciones

El grupo alquilo de C_1-C_6 se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo iso-propilo, un grupo

butilo, un grupo iso-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, y un grupo hexilo. El grupo alquilo de C_1-C_6 es, preferiblemente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo t-butilo.

En lo que sigue a continuación, se describirá cada etapa de producción de acuerdo con la presente invención.

Las principales abreviaturas usadas en la descripción de la presente invención son tal como se listan a continuación.

CPME: ciclopentil metil éter

THF: tetrahidrofurano

Me-THF: 2-metiltetrahidrofurano

DME: 1,2-dimetoxietano

DCM: cloruro de metileno

$AlCi_3$ cloruro de aluminio

$TiCl_4$: tetracloruro de titanio

$Ti(Oi\text{-}Pr)_4$: tetraisopropóxido de titanio

DMAc: N,N-dimetilacetamida

DMF: N,N-dimetilformamida

CH_3CN: acetonitrilo

MeOH: metanol

EtOH: etanol

DBU: 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

DBN: 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno

DMSO: dimetil sulfóxido

MTBE: terc-butil metil éter

BsOH: ácido bencenosulfónico

EPE: (dietoxifosforil)acetato de etilo

$CyNH_2$: ciclohexilamina

$BnNH_2$: bencilamina

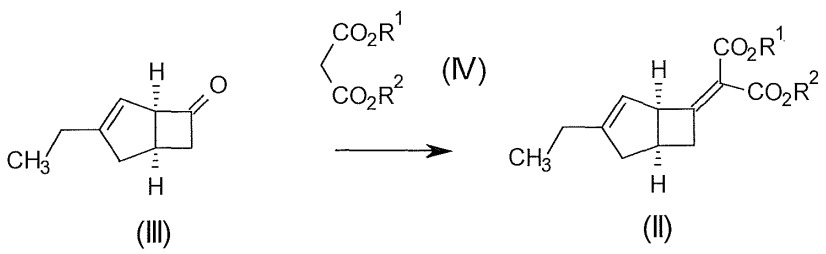
t-$BuNH_2$: t-butilamina

PTLC: cromatografía de capa fina preparativa

[Etapa A]

Esta etapa implica la producción de un compuesto representado por la fórmula general (II) (y/o un enantiómero del mismo), a partir de un compuesto representado por la fórmula general (III) (y/o un enantiómero del mismo) y un compuesto representado por la fórmula general (IV) usando un ácido de Lewis.

[Fórmula 14]



en las que R^1 y R^2 son tal como se han definido anteriormente.

El disolvente usado en esta etapa incluye: éteres tales como CPME, THF, Me-THF, y DME; hidrocarburos halogenados tal como DCM; e hidrocarburos aromáticos tal como tolueno. Los disolventes éteres tales como CPME, THF, Me-THF, y DME son los preferidos. El CPME o Me-THF son más preferidos.

El ácido de Lewis usado en esta etapa es, preferiblemente, un ácido de Lewis que contienen titanio o aluminio como metal central, más preferiblemente $TiCl_4$, tricloruro de isopropoxititanio, dicloruro de diisopropoxititanio, un complejo de $TiCl_4$-2THF, una mezcla de $TiCl_4$ y $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (aproximadamente 3:1), o $AlCl_3$, o similar, de manera particular preferiblemente tricloruro de isopropoxititanio o una mezcla de $TiCl_4$ y $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (aproximadamente 3:1).

Aunque esta etapa no requiere necesariamente otros aditivos distintos de los descritos anteriormente, puede agregarse al sistema de reacción un compuesto amina. El compuesto amina es, preferiblemente, piridina o similar.

Esta etapa puede llevarse a cabo a una temperatura de reacción de usualmente 50ºC o menos, preferiblemente dentro del intervalo de 0 a 40ºC.

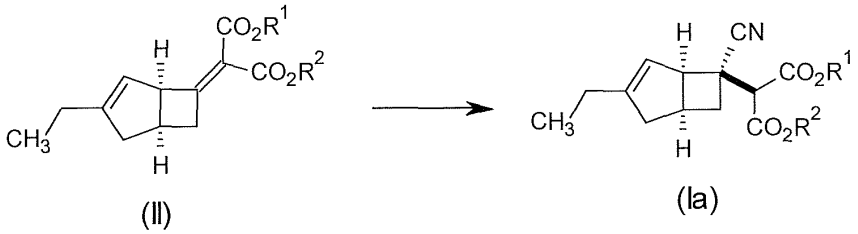
El tiempo de reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre y cuando que los materiales de partida sean casi completamente consumidos dentro del tiempo de reacción. El tiempo de reacción es, usualmente, de 2 horas a 6 horas.

[Etapa B-1]

Esta etapa proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (Ia) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende el mezclado de un compuesto representado por la fórmula general (II) (y/o un enantiómero del mismo) con una sal de metal alcalino de cianuro de hidrógeno, en un disolvente, para producir el compuesto representado por la fórmula general (Ia) (y/o un enantiómero del mismo).

Una característica de esta etapa es que puede producirse substancialmente un único diastereómero debido a la adición de un grupo ciano con estereoselectividad muy alta.

[Fórmula 15]



en las que R^1 y R^2 son tal como se han definido anteriormente.

La sal de metal alcalino de cianuro de hidrógeno usada en esta etapa es cianuro sódico o cianuro potásico.

El disolvente en esta etapa es, preferiblemente, un disolvente de alcohol de C_1-C_4 o un disolvente conteniendo nitrógeno (por ejemplo, DMAc y CH_3CN), más preferiblemente MeOH o EtOH. Como alternativa, dicho disolvente puede mezclarse con un disolvente éter tal como Me-THF o CPME.

La temperatura de reacción de esta etapa es, preferiblemente, del orden de 0 a 50ºC, más preferiblemente del orden de 20 a 40ºC.

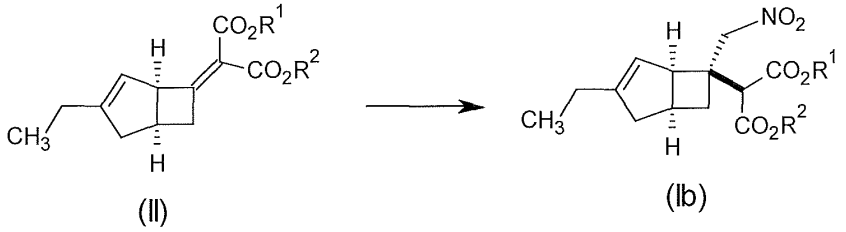
El tiempo de reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre y cuando que los materiales de partida sean casi completamente consumidos dentro del tiempo de reacción. El tiempo de reacción es, usualmente, del orden de 2 a 8 horas.

[Etapa B-2]

Esta etapa proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (Ib) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende el mezclado de un compuesto representado por la fórmula general (II) (y/o un enantiómero del mismo) con nitrometano en la presencia de una base en un disolvente, para producir el compuesto representado por la fórmula general (Ib) (y/o un enantiómero del mismo).

Una característica de esta etapa es que puede producirse substancialmente un único diastereómero debido a la adición de un grupo nitrometilo con estereoselectividad muy alta.

[Fórmula 16]



(II) (Ib)

en las que R^1 y R^2 son tal como se han definido anteriormente.

La base usada en esta etapa puede ser cualquier base orgánica o inorgánica y, preferiblemente, es DBU, DBN, fluoruro de tetra-n-butilamonio, osimilar, de manera particular preferiblemente DBU.

El disolvente en esta etapa es, preferiblemente, un disolvente hidrocarburado aromático (por ejemplo, tolueno). Un disolvente hidrocarburado halogenado (por ejemplo, DCM), o un disolvente conteniendo nitrógeno (por ejemplo, DMAc y CH_3CN), un disolvente éster (por ejemplo, acetato de etilo), un disolvente éter (por ejemplo, THF), DMSO, o similar, de manera particular preferiblemente tolueno o THF.

La temperatura de reacción de esta etapa es del orden de 0 a 60ºC, más preferiblemente del orden de 20 a 40ºC.

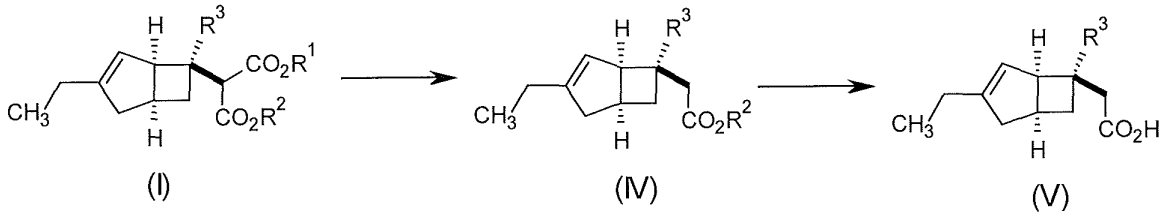
El tiempo de reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre y cuando que los materiales de partida sean casi completamente consumidos dentro del tiempo de reacción. El tiempo de reacción es, usualmente, del orden de 2 a 16 horas.

[Etapa C]

Esta etapa proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (V) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende (1) calentamiento de un compuesto representado por la fórmula general (I) (y/o un enantiómero del mismo) en la presencia de una base en un disolvente, para producir un compuesto representado por la fórmula general (IV) (y/o un enantiómero del mismo) (etapa de descarboxilación) y, a continuación, (2) hidrolización del compuesto representado por la fórmula general (IV (y/o un enantiómero del mismo), para producir el compuesto representado por la fórmula general (V) (etapa de hidrólisis).

El compuesto representado por la fórmula general (IV) (y/o un enantiómero del mismo) puede aislarse. Típicamente, la etapa de descarboxilación y la etapa de hidrólisis pueden llevarse a cabo de manera continua sin aislamiento del del compuesto representado por la fórmula general (IV) (y/o un enantiómero del mismo), para producir el compuesto representado por la fórmula general (V) (y/o un enantiómero del mismo).

[Fórmula 17]



(I) (IV) (V)

en las que R^1, R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente.

(1) Etapa de descarboxilación

La reacción en esta etapa se lleva a cabo preferiblemente mediante disolución de un compuesto representado por la fórmula general (I) (y/o un enantiómero del mismo) en un disolvente y la adición gradual de una solución que contiene una base bajo calentamiento. La base usada en esta etapa es, preferiblemente, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, terc-butóxido potásico, o similares, más preferiblemente hidróxido sódico o hidróxido potásico, de manera particular preferiblemente hidróxido potásico.

El disolvente en esta etapa es, preferiblemente, un disolvente de alcohol de C_1-C_4, más preferiblemente MeOH, EtOH o n-propanol, de manera particular preferiblemente EtOH. Como alternativa, dicho disolvente de alcohol puede suplementarse con una pequeña cantidad de agua para la reacción.

La temperatura de reacción de esta etapa es del orden de 60 a 100ºC, preferiblemente del orden de 70 a 80ºC.

El tiempo de reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre y cuando que los materiales de partida sean casi completamente consumidos dentro del tiempo de reacción. El tiempo de reacción es, usualmente, del orden de 2 a 20 horas, preferiblemente del orden de 4 a 10 horas.

(2) Etapa de hidrólisis

Esta etapa se lleva a cabo mediante la disolución del compuesto representado por la fórmula general (IV) (y/o un enantiómero del mismo) en un disolvente e hidrólisis del sitio éster en la presencia de una base y agua. Típicamente, esta etapa se lleva a cabo de manera secuencial a partir de la etapa de descarboxilación usando una solución que contiene el compuesto representado por la fórmula general (IV) (y/o un enantiómero del mismo) obtenido mediante la etapa de descarboxilación.

La base usada en esta etapa es, preferiblemente, hidróxido de un metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico, o hidróxido potásico.

Los ejemplos preferidos del disolvente en esta etapa incluyen: alcoholes de C_1-C_4; éteres tal como THF, DME, y 1,4-dioxano; disolventes que contienen nitrógeno, tal como CH_3CN, DMF, y DMAc; y DMSO. El disolvente es más preferiblemente MeOH, EtOH o n-propanol, de manera particular preferiblemente EtOH.

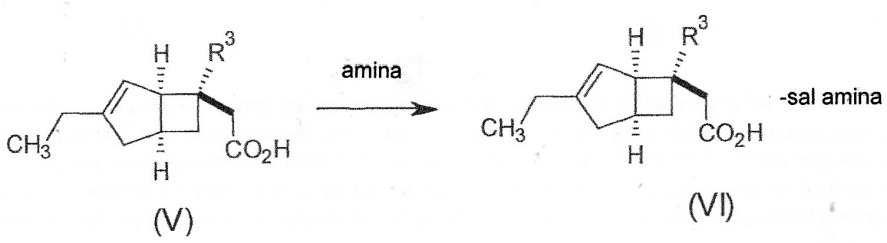
La temperatura de reacción de esta etapa es del orden de 0 a 60ºC, preferiblemente del orden de 20 a 40ºC.

El tiempo de reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre y cuando que los materiales de partida sean casi completamente consumidos dentro del tiempo de reacción. El tiempo de reacción es, usualmente, del orden de 1 a 10 horas, preferiblemente del orden de 1 a 5 horas.

[Etapa D-1]

Esta etapa proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (VI) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende dejar a un compuesto representado por la fórmula general (V) (y/o un enantiómero del mismo) formar una sal con una amina orgánica en la presencia de un disolvente. El compuesto representado por la fórmula general (VI) (y/o un enantiómero del mismo) puede obtenerse como cristales para, de este modo, separar de manera eficaz los sub-productos en un filtrado y obtener un producto altamente puro.

[Fórmula 18]



en las que R^3 es tal como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos del disolvente usado en esta etapa incluyen: éteres tales como MTBE, CPME, y THF; hidrocarburos aromáticos tal como tolueno; ésteres tal como acetato de etilo; alcoholes tales como EtOH y alcohol diisopropílico; nitrilos tal como CH_3CN; cetonas tal como acetona; y disolventes mezclados de estos disolventes con agua. El disolvente es, preferiblemente, tolueno, acetato de etilo, CH_3CN, o MTBE, más preferiblemente tolueno o MTBE.

Cuando el substituyente representado por R^3 es un grupo ciano, la amina orgánica usada en esta etapa es, preferiblemente, bencilamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, (R)-1-feniletilamina, terc-butilamina, o similar, más preferiblemente ciclohexilamina, bencilamina o terc-butilamina. Cuando el substituyente representado por R^3 es un grupo nitrilamina, la amina orgánica es bencilamina o (R)-1-feniletilamina.

La amina orgánica se usa a aproximadamente 0,9 a 1,5 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula general (V) (y/o un enantiómero del mismo).

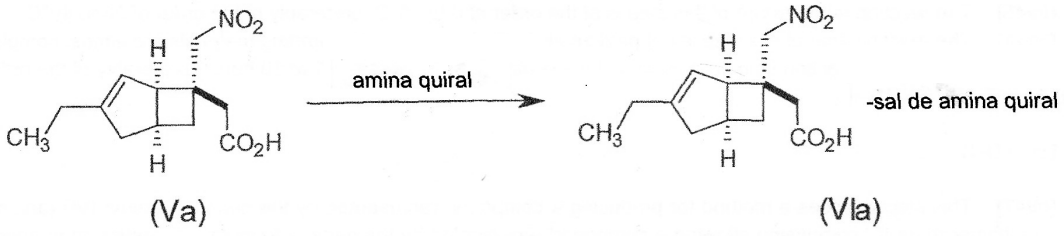
La temperatura de reacción de esta etapa es del orden de, por ejemplo, 0 a 50ºC, preferiblemente del orden de 0 a 30ºC (más preferiblemente 0 a 5ºC) para el envejecimiento de los cristales. A continuación, el compuesto representado por la fórmula general (VI) se obtiene por filtración.

El tiempo requerido para la formación de la sal en esta etapa no está particularmente limitado y, usualmente, es del orden de 2 a 24 horas.

[Etapa D-2]

Esta etapa proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula general (VIa), que comprende dejar a un compuesto representado por la fórmula general (Va) (y/o un enantiómero del mismo) formar una sal con una amina orgánica ópticamente activa, para llevar a cabo, de esta forma, la resolución óptica.

[Fórmula 19]



Los ejemplos del disolvente usado en esta etapa incluyen: éteres tales como MTBE, CPME, y THF; hidrocarburos aromáticos tal como tolueno; ésteres tal como acetato de etilo; alcoholes tales como EtOH y alcohol diisopropílico; nitrilos tal como CH_3CN; cetonas tal como acetona; y disolventes mezclados de estos disolventes con agua. El disolvente es, preferiblemente, tolueno, acetato de etilo, CH_3CN, o MTBE, más preferiblemente tolueno o MTBE.

La amina orgánica ópticamente activa usada en esta etapa es, preferiblemente, (1R,2R)-trans-1-amino-2-indanol, (S)-2-fenilglicinol, (R)-1-(p-toluil)etilamina, (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol, (S)-1-(2-naftil)etilamina, (R)-1-(4-bromofenil)etilamina, (1S,2R)-(+)-1-amino-2-indanol, L-fenilalaninol, o similares, más preferiblemente (1R,2R)-trans-1-amino-2-indanol o (S)-2-fenilglicinol.

La amina orgánica ópticamente activa se usa a 0,5 a 1,1 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula general (Va) (y/o un enantiómero del mismo).

La temperatura de reacción de esta etapa es del orden de, por ejemplo, 0 a 50ºC, preferiblemente del orden de 10 a 30ºC para el envejecimiento de los cristales. A continuación, el compuesto representado por la fórmula general (VIa) se obtiene por filtración.

El tiempo requerido para la formación de la sal en esta etapa no está particularmente limitado y, usualmente, es del orden de 4 a 48 horas.

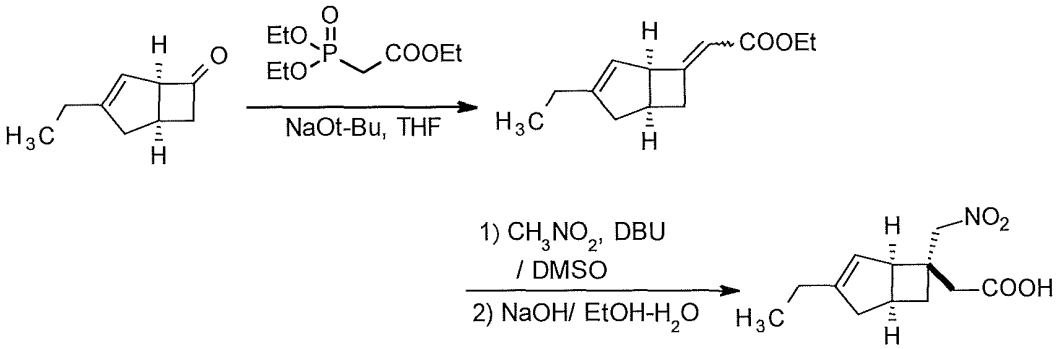
Esta etapa usa cualquiera de los procedimientos siguientes:

(1) un procedimiento de dejar a la amina ópticamente activa anteriormente mencionada actuar sobre el compuesto representado por la fórmula (Va) (y/o un enantiómero del mismo) para directamente obtener un compuesto representado por la fórmula general (VIa) que tiene la configuración deseada; y

(2) un procedimiento de, primeramente, dejar a la amina ópticamente activa tal como quinina, (1S,2S)-trans-1-amino-2-indanol o (R)-2-fenilglicinol actuar sobre el compuesto representado por la fórmula (Va) (y/o un enantiómero del mismo) para depositar temporalmente enantiómeros que tienen una configuración innecesaria, filtración de los depósitos, posteriormente dejar que una amina ópticamente activa tal como (1R,2R)-trans-1-amino-2-indanol o (S)-2-fenilglicinol actué sobre un compuesto obtenido a partir del filtrado para depositar y obtener de una sal de un compuesto representado por la fórmula (VIa) que tiene la configuración deseada.

El compuesto representado por la fórmula general (Via) usado en la etapa D-1 o en la etapa D-2 puede producirse de acuerdo con la etapa A-C o puede producirse por otros procedimientos conocidos en la técnica, tal como se muestra en la Literatura de Patente 5 (esquema mostrado a continuación).

[Fórmula 20]

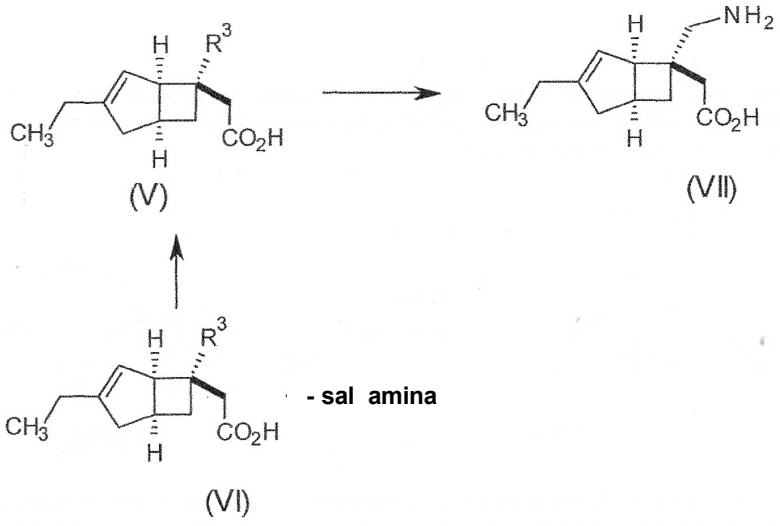


Un procedimiento de producción específico basado en este procedimiento se describirá más adelante en los Ejemplos de Referencia.

[Etapa E]

Esta etapa proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula (VII) (y/o un enantiómero del mismo), a partir de un compuesto representado por la fórmula general (V) o (VI) (y/o un enantiómero de los mismos), que comprende la reducción del compuesto representado por la fórmula general (V) (y/o un enantiómero del mismo) en la presencia de un catalizador de metal en un disolvente bajo una atmósfera de hidrógeno, o someter una solución del compuesto representado por la fórmula general (V) (y/o un enantiómero del mismo) obtenido mediante la disociación de la sal del compuesto representado por la fórmula general (VI) (y/o un enantiómero del mismo) a reacción de reducción en la presencia de un catalizador de metal bajo una atmósfera de hidrógeno, para producir el compuesto representado por la fórmula (VII).

[Fórmula 21]



(1) Etapa de disociación de la sal

El compuesto representado por la fórmula (VI) (y/o un enantiómero del mismo) se suspende en un disolvente orgánico. La suspensión se lava con una solución acuosa suplementada con un ácido. Puede separarse una capa orgánica para obtener una solución que contiene un compuesto representado por la fórmula (V) (y/o un enantiómero del mismo).

Los ejemplos del disolvente usado en esta etapa incluyen: hidrocarburos aromáticos tal como tolueno; éteres tal como MTBE; y ésteres tal como acetato de etilo. El disolvente preferiblemente usado es tolueno o MTBE.

El ácido usado en esta etapa no está particularmente limitado, y pueden usarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido malónico, o similares.

(2) Etapa de reacción de reducción

Esta etapa implica la reducción del compuesto representado por la fórmula general (V) (y/o un enantiómero del mismo) en la presencia de un catalizador de metal en un disolvente bajo una atmósfera de hidrógeno, para convertir el grupo ciano (o el grupo nitro) en un grupo amino, produciendo, de esta forma, un compuesto representado por la fórmula general (VII). Esta reacción se lleva a cabo, usualmente, bajo condiciones neutras o básicas.

El disolvente usado en esta etapa incluyen: hidrocarburos aromáticos tal como tolueno; éteres tal como MTBE y THF; alcoholes de C1-C4; y agua. El disolvente es, preferiblemente, MTBE o agua, de manera particular preferiblemente agua.

El catalizador de metal usado en esta etapa es esponja de níquel, esponja de cobalto, o paladio-carbono, preferiblemente esponja de níquel (por ejemplo, PL-9T, NDT-65, NDT-90, NDTH-90M, NDTH-M3, etc., fabricadas por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., o R-100, R-200, R-205, R-211, R-2311, etc-, fabricadas por Nikko Rica Corp.) o esponja de cobalto (por ejemplo, ODHT-60, OFT-55, etc- fabricadas por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., R-400, R-400K. R-401, R-455, etc, fabricadas por Nikko Rica Corp., o A-8B46, fabricada por Johnson Matthey).

Cuando esta etapa se lleva a cabo con agua como un disolvente, usualmente se agrega una base al sistema de reacción. La base usada es preferiblemente una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido de un metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico, o hidróxido potásico.

El rendimiento de esta etapa puede mejorarse mediante la adición de agua amoniacal, aunque no se requiere necesariamente la adición de agua amoniacal.

En esta etapa, la adición de dimetilpolisiloxano puede prevenir la solución de la reacción por la espumación, aunque la adición de dimetilpolisiloxano no se requiere necesariamente.

La temperatura de reacción de esta etapa es del orden de 20 a 60ºC, preferiblemente del orden de 30 a 50ºC.

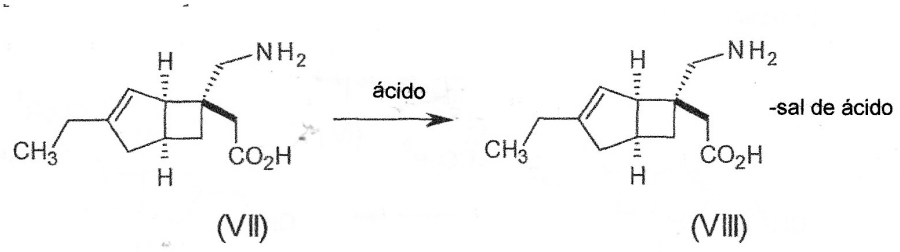
El tiempo de reacción de esta etapa no está particularmente limitado, siempre y cuando que los materiales de partida sean casi completamente consumidos dentro del tiempo de reacción. El tiempo de reacción es, usualmente, del orden de 2 a 12 horas.

En esta etapa, el catalizador se separa por filtración después de completarse la reacción. El compuesto representado por la fórmula (VII) se cristaliza mediante la adición de un ácido al filtrado. Los depósitos pueden filtrarse y lavarse para obtener un producto altamente puro.

[Etapa F]

Esta etapa proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto representado por la fórmula (VIII) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende dejar que un compuesto representado por la fórmula (VII) (y/o un enantiómero del mismo) forme una sal con un ácido orgánico en la presencia de un disolvente.

[Fórmula 22]



(VII) (VIII)

El disolvente en esta etapa es un único disolvente o una mezcla de disolventes tal como agua, anisol, acetona acuosa, CH_3CN acuoso, MTBE-agua-acetona, anisol-ácido acético, anisol-ácido acético-acetona, o acetona-agua-CH_3CN, preferiblemente, agua o anisol.

El ácido orgánico usado en esta etapa es un ácido orgánico aceptable farmacológicamente, preferiblemente ácido bencenosulfónico.

El ácido orgánico usado se usa preferiblemente en esta etapa a aproximadamente 1,00 a 1,10 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (VII) (y/o un enantiómero del mismo).

Típicamente, la etapa se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -15 a 50ºC. Preferiblemente, los cristales se envejecen a una temperatura del orden de -10 a 30ºC y, a continuación, se filtran, y lavan, para obtener un compuesto representado por la fórmula general (VIII) (y/o un enantiómero del mismo).

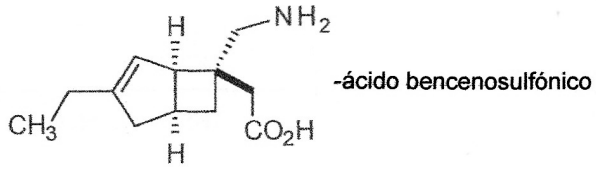
El tiempo requerido para la formación de sal en esta etapa no está particularmente limitado y usualmente es del orden de 1 a 24 horas.

En la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (IX) (y/o un enantiómero del mismo), producido mediante las Etapas A a F, puede producirse como un compuesto muy altamente puro. El compuesto representado por la fórmula (IX), el cual puede obtenerse de acuerdo con la presente invención, tiene usualmente la cualidad siguiente: contenido de diastereómero representado por la fórmula (X): menos del 0,1%.

contenido de un enantiómero representado por la fórmula (XI): menos del 1,0%, y

contenido total de isómeros posicionales del doble enlace representado por las fórmulas (XII) y (XIII): menos del 0,5%, en los que cada contenido está calculado a partir del área normalizada con respecto a la forma libre (VII) en la fórmula (IX) en un ensayo de cromatografía líquida de alto rendimiento.

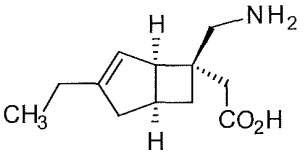
[Fórmula 23]



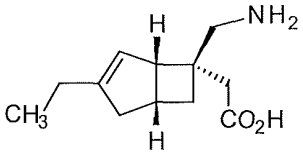
-ácido bencenosulfónico

(IX)

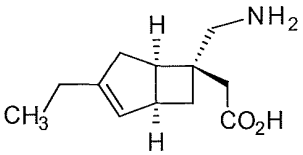
[Fórmula 24]



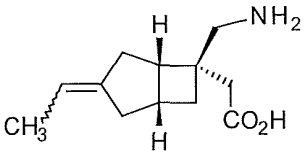
(X)



(XI)



(XII)



(XIII)

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los Ejemplos. No obstante, la presente invención no pretende estar limitada de ningún modo por estos Ejemplos.

El tetrametilsilano se usó como un patrón interno para espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). Las abreviaturas que indican multplicidad son las siguientes: S = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m multiplete, y brs = singlete ancho.

“R” y “S” en el nombre de cada compuesto representan la configuración absoluta de un carbono asimétrico. Igualmente, “RS” y “SR” representan racematos basados en un carbono asimétrico. Por ejemplo, “(1RS,5SR)” representan la configuración relativa en la posición 1 y la posición 5, indicando únicamente uno de los diastereómeros y muestra que el diastereómero es un racemato.

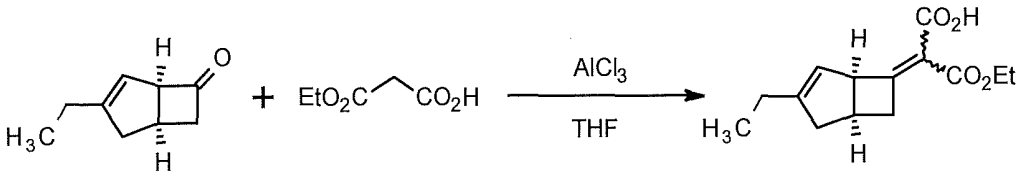
“E” y “Z” en el nombre de cada compuesto representan las configuraciones de isómeros posicionales en las estructuras de los compuestos que tienen isomerización posicional. Igualmente, “EZ” y “ZE” representan mezclas de isómeros posicionales. La nomenclatura sigue indicaciones típicas en este campo.

Las abreviaturas tales como Me, Et, y t-Bu son usualmente usadas en este campo y representan un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo t-butilo, respectivamente.

Ejemplo 1

Acido (2EZ)-3-etoxi-2-[(1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]-3-oxipropanoico

[Fórmula 25]



A una solución de monometil éster de ácido malónico (2,9 g, 22,0 mmol), se agregó $AlCl_3$ (3,9 g, 29,4 mmol) a -10ºC y, a continuación, se agregó (1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hepten-6-ona (2,0 g, 14,7 mmol), y la mezcla se agitó a -10ºC durante 25 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se agregaron a la misma agua (10 ml) y CPME (10 ml), y la mezcla se agitó. A continuación, se separaron de la misma una capa orgánica 1 una capa acuosa 1, a 25ºC.

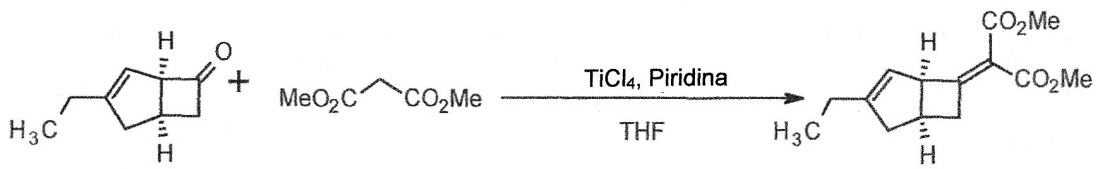
La capa acuosa 1 se sometió a extracción con CPME (20 ml) para separar una capa orgánica 2, la cual a continuación, se combinó con la capa orgánica 1 para preparar una capa orgánica. La capa orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1 N (6 ml) y, a continuación, se concentró bajo presión reducida a una temperatura externa de 40ºC obteniéndose el compuesto del epígrafe (4,6 g), en forma de un producto bruto.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,07 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,35 (1,5H, t, 7,2 Hz), 1,41 (1,5H, t, 7,2 Hz), 2,08-2,16 (2H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 2,67-2,75 (1H, m), 2,83-3,05 (2H, m), 3,40-3,48 (0,5H, m), 3,57-3,64 (0,5H, m), 4,27-4,41 (2H, m), 5,29 (0,5H, s), 5,50 (0,5H, s).

Ejemplo 2

[(1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de dimetilo (racemato)

[Fórmula 26]



A THF (3,2 ml), se agregó $TiCl_4$ (0,175 ml, 1,60 mmol) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A continuación, se agregaron a los mismos (1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (112 mg, 0,819 mmol) y malonato de dimetilo (113 µl, 0,989 mmol), y la mezcla se agitó durante 50 minutos, seguido de la adición de piridina (265 µl, 3,28 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. La reacción se terminó mediante la adición de agua (6 ml), seguida de extracción con tolueno (6 ml), tres veces.

La capa de tolueno se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (6 ml) y solución salina saturada (6 ml). El disolvente se separó por destilación y, a continuación, el residuo se purificó mediante PTLC (hexano:acetato de etilo = 5:1), obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (135 mg, 65%).

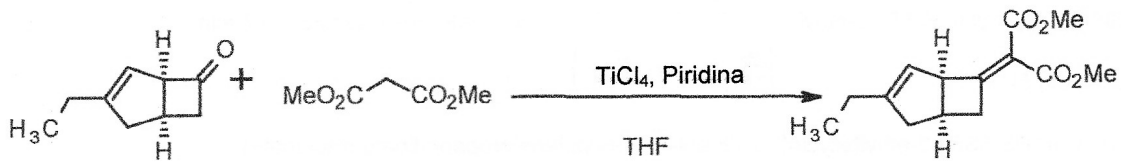
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,05 (3H, d, J = 7,6 Hz), 2,09 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,21 (1H, dd, J = 16,8, 3,2 Hz), 2,60-2,76 (2H, m), 2,91 (1H, quint., J = 7,2 Hz), 3,30 (1H, ddd, J = 19,1, 8,4, 3,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,29 (1H, m), 5,34 (1H, s).

RMN-^{13}C ($CDCl_3$) (100 MHz): δ = 12,2, 24,2, 32,6, 39,8, 42,7, 51,6, 51,7, 117,5, 120,9, 148,9, 164,6, 164,9, 177,6.

Ejemplo 3

[(1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de dimetilo

[Fórmula 27]

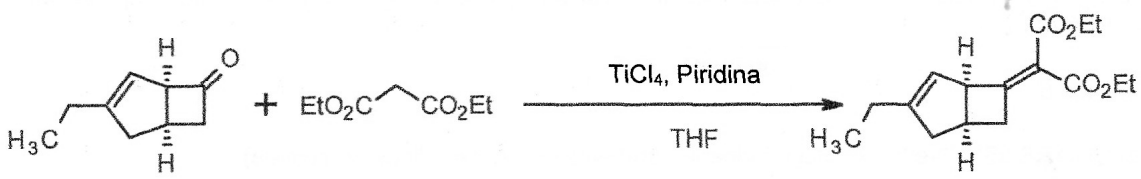


A THF (300 ml), se agregó $TiCl_4$ (16,0 ml, 146 mmol) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A continuación, se agregaron a los mismos (1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (10,04 g, 73,7 mmol) y malonato de dimetilo (11,64 g, 88,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas, seguido de la adición de piridina (23,4 g, 296 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 1,5 horas y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. La reacción se terminó mediante la adición de agua (100 ml), seguida de extracción con tolueno (100 ml), dos veces. La capa de tolueno se lavó con solución salina saturada (100 ml) y se concentró bajo presión reducida, obteniéndose un producto bruto del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color pardo-rojo (22,89 g).

Ejemplo 4

[(1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de dietilo

[Fórmula 28]



A THF (450 ml), se agregó $TiCl_4$ (24 ml, 221 mmol) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A continuación, se agregaron a los mismos (1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (15,02 g, 110 mmol) y malonato de dietilo (19,43 g, 121 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas, seguido de la adición de piridina (35,0 g, 442 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 2 horas y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. La reacción se terminó mediante la adición de agua (150 ml), seguida de extracción con tolueno (150 ml), dos veces. La capa de tolueno se lavó con solución salina saturada (90 ml) y se concentró bajo presión reducida, obteniéndose un producto bruto del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color pardo-rojo (43,87 g).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,08 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,24-1,35 (6H, m), 2,10 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,16-2,26 (1H, m), 2,60-2,76 (2H, m), 2,91 (1H, quint., J = 7,2 Hz), 3,31 (1H, ddd, J = 18,8, 8,4, 3,6 Hz), 4,16-4,30 (1H, m), 5,35 (1H, s),

RMN-^{13}C ($CDCl_3$) (100 MHz): δ = 12,1, 14,18, 14,20, 24,2, 32,7, 39,7, 42,7, 58,3, 60,5, 60,6, 118,2, 121,1, 148,8, 164,2, 164,5, 176,0.

(Condiciones del análisis mediante HPLC)

Columna: Cadenza CW-C18 (Imtakt, 3 mm, 4,6 mm x 150 mm)

Temperatura de columna: 40ºC

Longitud de onda de detección: UV 205 nm

Fase móvil: MeCN:solución de AcOH acuosa al 0,1% = 10:90 - 80:20 (gradiente)

(0-2 min: MeCN al 10%, 2-17 min: MeCN al 10 → 80%, 17-25 min:

MeCN al 80%, 25-30 min; MeCN al 80 → 10%, 40 min: STOP)

Tiempo de medición: 40 min

Caudal: 1,0 ml/min

Tiempo de retención

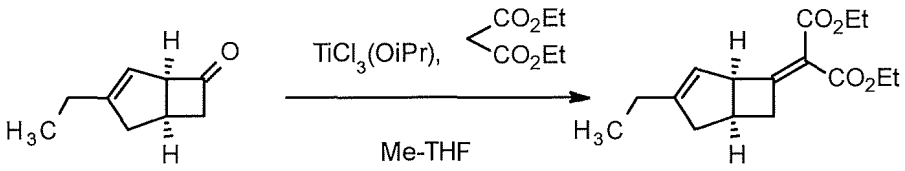
(1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona: 15,0 min

[(1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de dietilo: 19,7 min

Ejemplo 5

[(1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de dietilo (racemato)

[Fórmula 29]

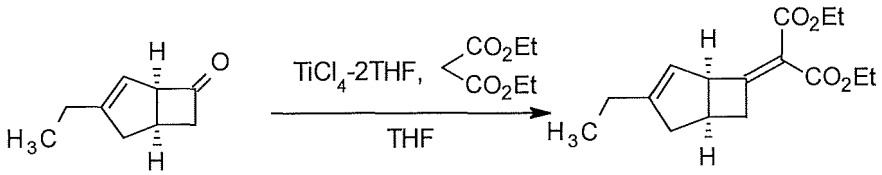


A Me-THF (8,1 ml), se agregó $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (0,87 ml, 2,97 mmol) a 0ºC, a continuación, se agregó $TiCl_4$ (0,96 ml, 8,94 mmol) gota a gota durante 10 minutos, y la mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora. A continuación, se agregaron a los mismos malonato de dietilo (1,00 ml, 6,59 mmol) y (1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (813 mg, 5,97 mmol), y la mezcla se agitó a 20 a 30ºC durante 46 horas La reacción se terminó mediante la adición de agua (10 ml), seguido de extracción con tolueno (10 ml), dos veces. Después de dilución de la capa orgánica con CH_3CN, el compuesto se cuantificó mediante HPLC (85%).

Ejemplo 6

[(1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de dietilo (racemato)

[Fórmula 30]

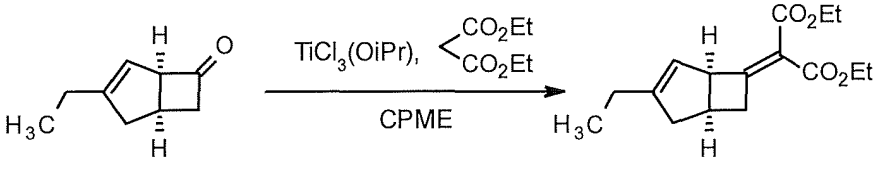


A THF (3,1 ml), se agregaron $TiCl_4$-2THF (509 ml, 1,52 mmol), (1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (104,2 mg, 0,765 mmol), y malonato de dietilo (128 µl, 0,843 mmol)) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas, seguido de la adición de piridina (248 µl, 3,07 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 1,5 horas y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. La reacción se terminó mediante la adición de agua (6 ml), seguida de extracción con tolueno (6 ml), tres veces. La capa de tolueno se lavó con solución salina saturada (6 ml), y el disolvente se se separó por destilación. El compuesto del epígrafe en el compuesto bruto obtenido se cuantificó mediante HPLC (230 mg, 86%).

Ejemplo 7

[(1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de dietilo

[Fórmula 31]

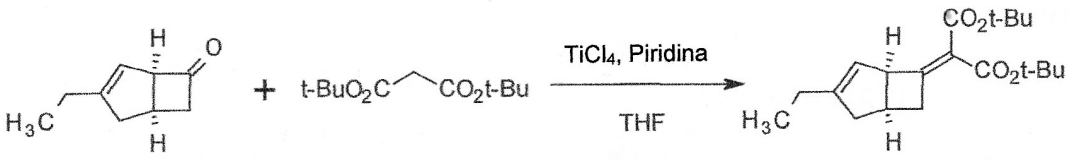


A CPME (159 ml), se agregó $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (16,0 ml, 54,6 mmol) a 0ºC, a continuación, se agregó $TiCl_4$ (18,0 ml, 164 mmol) gota a gota durante 8 minutos, y la mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora. A continuación, se agregaron a los mismos malonato de dietilo (25,72 ml, 161 mmol) y (1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (19,87 g, 146 mmol), y la mezcla se agitó a 30 a 40ºC durante 4 horas La reacción se terminó mediante la adición de agua (100 ml), seguido de extracción con tolueno (40 ml), dos veces. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida obteniéndose un producto bruto del compuesto del epígrafeen forma de un aceite de color amarillo (43,61 g).

Ejemplo 8

[(1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de di-terc-butilo (racemato)

[Fórmula 32]



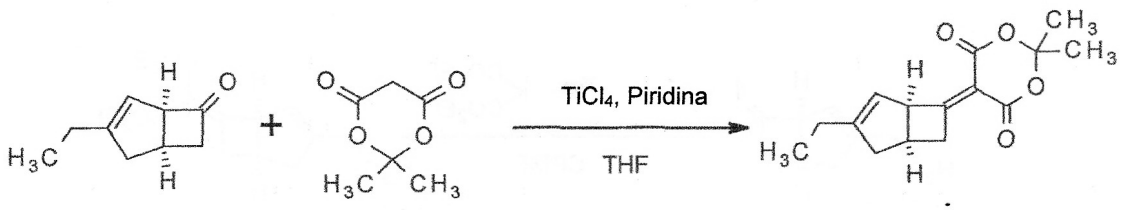
A THF (30 ml), se agregó $TiCl_4$ (1,6 ml, 14,7 mmol) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se agregaron a los mismos (1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (1,00 g, 7,34 mmol) y malonato de di-terc-butilo (1,91 g, 8,81 mmol), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas, seguido de la adición de piridina (2,2 ml, 29,4 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 3,5 horas y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. La reacción se terminó mediante la adición de agua (10 ml), seguida de extracción con tolueno (10 ml), dos veces. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada (10 ml) y el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1), obteniéndose el compuesto del epígrafe (2,26 g, 92%).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (500 MHz): δ = 1,07 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,47 (9H, s), 1,52 (9H, s), 2,06-2,14 (2H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,90 (1H, quint., J = 7,0 Hz), 3,25 (1H, ddd, J = 18,6, 8,5, 3,5 Hz), 4,12-4,23 (1H, m), 5,36 (1H, s),

Ejemplo 9

5-[(1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (racemato)

[Fórmula 33]



A THF (80 ml), se agregó $TiCl_4$ (4,5 ml, 41 mmol) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, se agregaron a los mismos (1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (2,81 g, 20,6 mmol) y ácido de Maldrum (3,57 g, 24,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 50 minutos, seguido de la adición de piridina (6,53 g, 82,6 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 1,5 horas y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. La reacción se terminó mediante la adición de agua (80 ml), seguida de extracción con tolueno (50 ml), tres veces. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada (50 ml) y ácido clorhídrico 1 M (10 ml), y el disolvente se separó por destilación. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 - 6:1), obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color blanco (4,51 g, 83,2%).

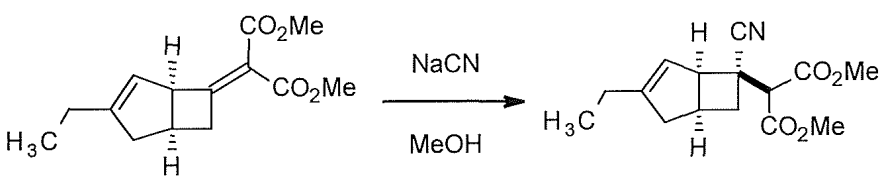
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,05 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,69 (3H, s), 1,71 (3H, s), 2,11 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,20-2,35 (1H, m), 2,65-2,85 (1H, m), 2,92-3,13 (2H, m), 3,47-3,63 (1H, m), 4,45-4,59 (1H, m), 5,43 (1H, s),

RMN-^{13}C ($CDCl_3$) (100 MHz): δ = 12,1, 24,3, 27,59, 27,64, 34,1, 42,3, 42,8, 60,7, 104,4, 108,5, 119,4, 150,3, 160,1, 160,7.

Ejemplo 10

[(1R,5S,6R)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dimetilo

[Fórmula 34]



Se disolvió [(1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de dimetilo (517 mg, 1,66 mmol) en MeOH (5,2 ml). A la solución, se agregó cianuro sódico (90 mg, 1,84 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se terminó mediante la adición de una solución de ácido acético acuoso al 10% (5 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (5 ml), tres veces. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, obteniéndose el compuesto en forma de un aceite (667 mg).

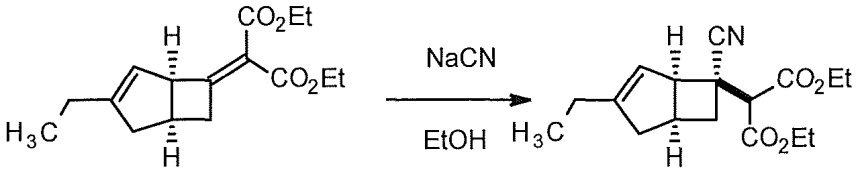
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,08 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,80 (1H, dd, J = 12,4, 8,0 Hz), 2,01-2,22 (3H, s), 2,54 (1H, dd, J = 16,8, 7,6 Hz), 2,73 (1H, ddd, J = 12,8, 8,8, 2,8 Hz), 3,18 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,67 (1H, s), 3,78 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,16-5,28 (1H, m),

RMN-^{13}C ($CDCl_3$) (100 MHz): δ = 12,2, 24,4, 32,1, 37,5, 39,2, 42,5, 52,9, 53,0, 54,6, 55,0, 118,8, 123,2, 153,9, 166,62, 166,63.

Ejemplo 11

[(1R,5S,6R)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dietilo

[Fórmula 35]



El producto bruto de [(1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de dietilo (43,61 g, 146 mmol) obtenido en el procedimiento mostrado en el Ejemplo 7, se disolvió en EtOH (262 ml). A la solución, se agregó cianuro sódico (7,15 g, 146 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se terminó mediante la adición de ácido acético (8,76 g) y agua (180 ml). A continuación, aproximadamente 340 ml del disolvente se concentró bajo presión reducida. A la mezcla, se agregó agua (80 ml), seguida de extracción con acetato de etilo (150 ml), tres veces. A continuación, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (valor de cuantificación mediante HPLC: 44,29 g, 96,3% (rendimiento a partir de (1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona)).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,07 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,80 (1H, dd, J = 12,6, 7,6 Hz), 2,01-2,19 (3H, m), 2,53 (1H, dd, J = 16,8, 7,6 Hz), 2,72 (1H, ddd, J = 12,6, 9,2, 2,8 Hz), 3,16 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,61 (1H, s), 3,67-3,82 (1H, m), 4,15-4,33 (4H, m), 5,21-5,26 (1H, m),

RMN-^{13}C ($CDCl_3$) (100 MHz): δ = 12,2, 14,0, 24,4, 32,2, 37,7, 39,3, 42,5, 55,0, 56,2, 62,00, 62,02, 119,0, 123,3, 153,7, 166,21, 166,23.

(Condiciones del análisis mediante HPLC)

Procedimiento de cuantificación de [(1R,5S,6R)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dietilo

Columna: Cadenza CW-C18 (Imtakt, 3 mm, 4,6 mm x 150 mm), 40ºC

Longitud de onda de detección: UV 205 nm

Fase móvil: MeCN:solución de AcOH acuosa al 0,1% = 10:90 - 80:20 (gradiente)

(0-2 min: MeCN al 10%, 2-17 min: MeCN al 10 → 80%, 17-25 min:

MeCN al 80%, 25-30 min; MeCN al 80 → 10%, 40 min: STOP)

Tiempo de medición: 40 min

Caudal: 1,0 ml/min

Tiempo de retención

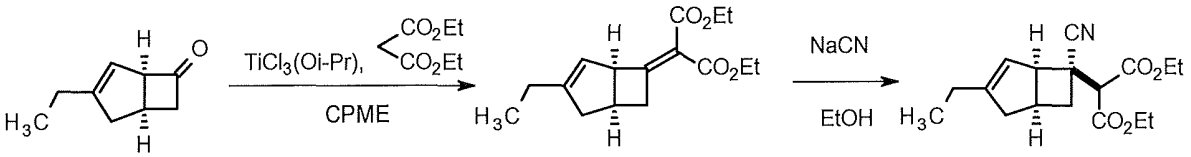
(1R,5S,6R)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dietilo: 18,6 min

[(1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de dietilo: 19,7 min

Ejemplo 12

[(1R,5S,6R)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dietilo

[Fórmula 36]



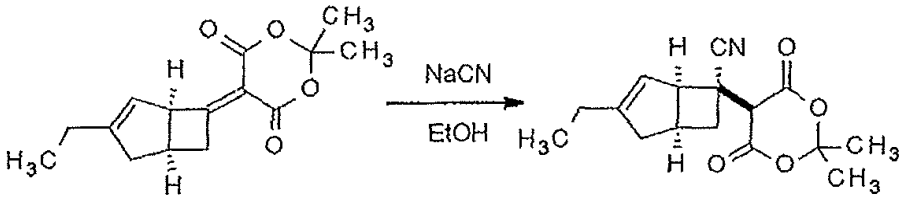
Se agregó $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (25,1 g, 88,11 mmol) a CPME (210 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agregó a los mismos $TiCl_4$ (29,0 ml, 264 mmol), gota a gota a 10 a 30ºC durante 1 hora. Después de mezclado a 25 a 30ºC durante 30 minutos, se agregó a los mismos malonato de dietilo (38,8 g, 242 mmol) a 3 a 4ºC, y la mezcla se agitó a 1 a 4ºC durante 30 minutos. Se agregó a los mismos (1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (30,0 g, 220 mmol) a 1 a 4ºC, y la mezcla se agitó a 32 a 33ºC durante 2,5 horas. A continuación, se agregó a los mismos agua fría (150 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la capa acuosa se separó a temperatura ambiente. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (60 ml) y, a continuación, se concentró en 120 ml bajo presión reducida a una temperatura externa de 40 a 45ºC, obteniéndose una solución en CPME de [(1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de dietilo.

A la solución, se agregó EtOH (150 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se agregó cianuro sódico (10,8 g, 220 mmol), y la mezcla se agitó a 27 a 28ºC durante 4,5 horas. Después de enfriamiento a 14ºC, se agregó a la mezcla una solución conteniendo ácido sulfúrico concentrado (10,8 g) diluida con agua (60 ml), y los mismos se agregó agua adicional (150 ml). La mezcla de reacción se concentró a 240 ml, bajo presión reducida y una temperatura externa de 35 a 45ºC. A los mismos se agregó CPME (60 ml), y la capa acuosa se separó. A continuación, la capa orgánica se lavó con solución salina al 20% (60 ml), obteniéndose una solución en CPME del compuesto del epígrafe (91,4%, valor de cuantificación mediante HPLC).

Ejemplo 13

[(1RS,5SR,6RS)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de di-terc-butilo (racemato)

[Fórmula 37]



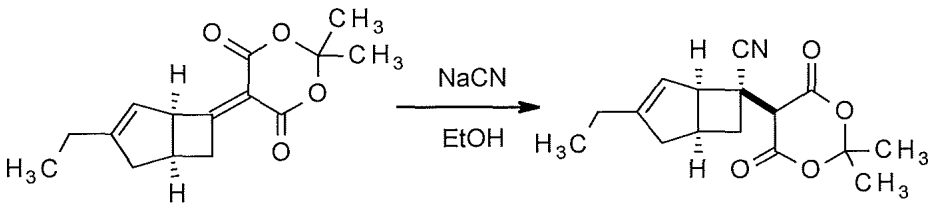
Se disolvió [(1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de di-terc-butilo (5,00 g, 14,9 mmol) en DMAc (50 ml). A la solución, se agregó cianuro sódico (586 mg, 12,0 mmol), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se terminó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (30 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml), tres veces. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1), obteniéndose el compuesto en forma de un aceite (6,10 g, 94%).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,06 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,46 (9H, s), 1,50 (9H, s), 1,78 (1H, dd, J = 12,3, 8,0 Hz), 2,00-2,18 (3H, m), 2,51 (1H, dd, J = 17,0, 7,5 Hz), 2,68 (1H, ddd, J = 12,6, 8,5, 3,0 Hz), 3,13 (1H, quint., J = 7,5 Hz), 3,40 (1H, s), 3,65-3,73 (1H, m), 5,24 (1H, s),

Ejemplo 14

(1RS,5SR,6RS)-6-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-eno-6-carbonitrilo (racemato)

[Fórmula 38]



Se disolvió 5-[(1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (100,8 mg, 0,384 mmol) en EtOH (1,0 ml). A la solución, se agregó cianuro sódico (22,0 mg, 0,449 mmol), a temperatura ambiente, y

la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se terminó mediante la adición de una solución de tampón de fosfato (pH 7) (5 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (5 ml), tres veces. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, obteniéndose el compuesto en forma de un sólido de color blanco (23,6 mg, 21,2%).

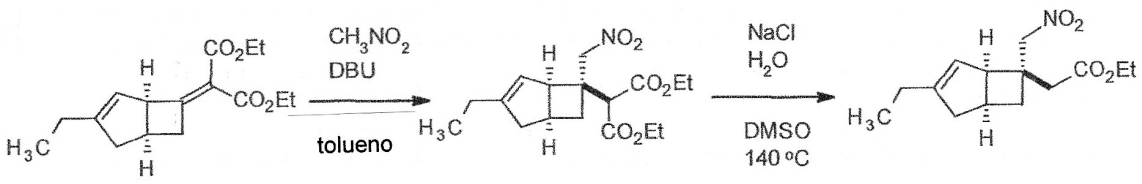
RMN-^{1}H (CD_3OD) (400 MHz): δ = 1,03 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,61 (3H, s), 1,92-2,25 (4H, m), 2,45 (1H, dd, J = 16,8, 7,2 Hz), 2,66-2,80 (1H, m), 3,00 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,72-3,87 (1H, m), 4,85 (1H, s), 5,23-5,33 (1H, m),

RMN-^{13}C (CD_3OD) (100 MHz): δ = 12,66, 12,69, 25,3, 34,1, 38,8, 39,4, 43,3, 57,0, 75,8, 102,9, 123,67, 123,70, 127,9, 150,5, 167,9.

Ejemplo 15

[(1RS,5SR,6RS)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de etilo (racemato)

[Fórmula 39]



Se disolvió [(1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de dietilo (256,0 mg, 0,920 mmol) en tolueno (2,5 ml). A la solución, se agregaron DBU (152 ml) y nitrometano (55 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se terminó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (5 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (5 ml), tres veces. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con solución salina saturada (5 ml). El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, obteniéndose [(1RS,5SR,6SR)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dietilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (336,9 mg).

El [(1RS,5SR,6SR)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dietilo obtenido (336,9 mg) se disolvió en DMSO (2,5 ml). A la solución, se agregaron agua (50 µl, 2,76 mmol) y cloruro sódico (64,8 mg, 1,11 mmol), y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 140ºC durante 10 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se terminó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (5 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (5 ml), tres veces. A continuación, la solución de acetato de etilo obtenida se lavó con solución salina saturada (5 ml). El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color pardo (261,6 mg, rendimiento a través de las dos etapas: 72,4%).

[(1RS,5SR,6SR)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dietilo:

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,08 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,17-1,35 (6H, m), 1,73 (1H, dd, J = 13,2, 7,6 Hz), 2,05 (1H, d, J = 16,4 Hz), 2,05-2,22 (2H, m), 2,42-2,58 (2H, m), 2,75 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,46 (1H, brs), 3,79 (1H, s), 4,09-4,27 (4H,m), 4,86 (2H, s), 5,27 (1H, s),

RMN-^{13}C (CD_3OD) (100 MHz): δ = 12,3, 13,97, 14,04, 24,4, 31,6, 42,5, 45,6, 53,6, 55,5, 61,49, 61,53, 80,1, 120,7, 152,0, 167,7, 167,8.

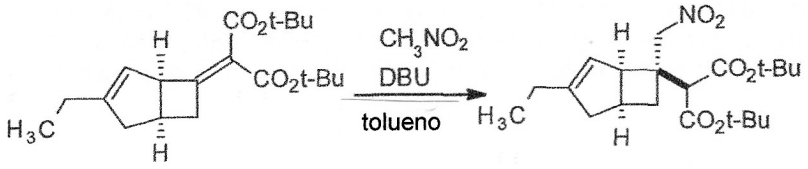
[(1RS,5SR,6SR)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de etilo:

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,07 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,52 (1H, dd, J = 12,6, 7,2 Hz), 2,04 (1H, d, J = 16,4 Hz), 2,05-2,19 (2H, m), 2,23-2,35 (1H, m), 2,50 (1H, dd, J = 15,8, 7,6 Hz), 2,62 (2H, s), 2,86 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,21 (1H, brs), 4,12 (4H, q, J = 7,6 Hz), 4,76 (2H, d, J = 11,6 Hz), 4,83 (2H, d, J = 11,6 Hz)), 5,24 (1H, s),

Ejemplo 16

[(1RS,5SR,6RS)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de di-terc-butilo (racemato)

[Fórmula 40]



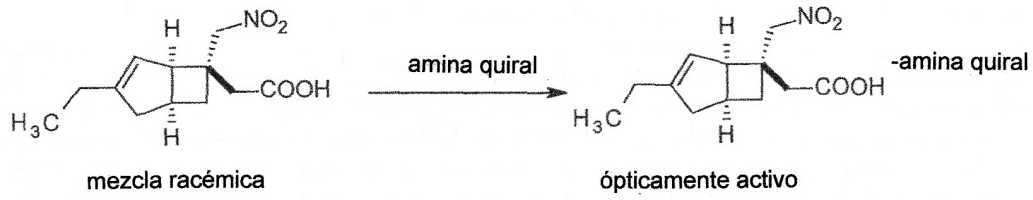
Se disolvió [(1RS,5SR)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]propanodioato de di-terc-butilo (2,55 g) en tolueno (26 ml). A la solución, se agregaron DBU (1,45 ml) y nitrometano (1,05 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 49 horas. La reacción se terminó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (50 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (50 ml), tres veces. La solución de acetato de etilo obtenida se lavó con solución salina saturada (50 ml). El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,36g, rendimiento 78%).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (500 MHz): δ = 1,09 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,49 (9H, s), 1,71 (1H, dd, J = 12,9, 7,4 Hz), 2,03 (1H, d, 16,7 Hz), 2,09-2,19 (2H, m), 2,47 (2H, dd, J = 16,7, 7,9 Hz), 2,59 (1H, ddd, J = 11,7, 8,9, 2,7 Hz), 2,67 (1H, quint., J = 7,4 Hz), 3,52 (1H, brs), 3,64 (1H, s), 4,86 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,95 (1H, d, J = 10,9 Hz), 5,28 (1H, m),

Ejemplo 17

Resolución óptica de ácido [(1RS,5SR,6RS)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 41]



Se disolvió ácido [(1RS,5SR,6RS)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético (0,2 g, 0,84 mmol) en CH_3CN (3,0 ml). A la solución, se agregó cada amina orgánica ópticamente activa (0,42 mmol) mostrada en la tabla dada a continuación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los cristales depositados se filtraron y se secaron. Se determinaron la selectividad y los rendimientos. En la tabla dada a continuación se muestran los resultados

[Tabla 1]

Entrada	Amina orgánica ópticamente activa	Selectividad (%ee)	Rendimiento (%)
1	(1S,2S)-(+)-trans-1-amino-2-indanol	-83,1*	14,3
2	(R)-(-)-2-fenilglicinol	-69,2*	30,7
3	Quinina	-62,0*	44,2
4	(R)-(+)-1-(p-tolil)etilamina	47,6**	33,1
* La forma (1S,5R,6R) es el producto principal ** La forma (1R,5S,6S) es el producto principal			

(Condiciones del análisis óptico mediante HPLC)

Columna: CHIRALPAK AD-RH 4,6 x 250 mm

Fase móvil: Tampón de fosfato 10 mM (pH 2,0)/MeCN = 25/75 (isocrática)

Caudal: 1,0 ml/min

Temperatura de columna: 40ºC

Longitud de onda de detección: UV 210 nm

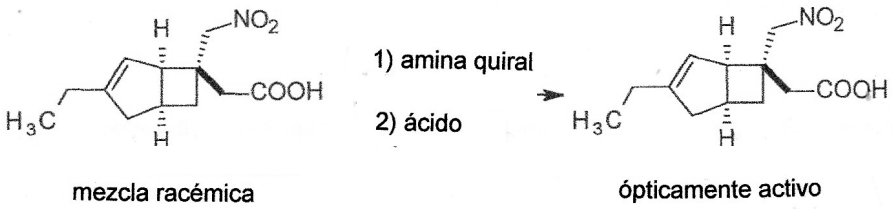
Tiempo de análisis: 80 min

Tiempo de retención: forma (1S,5R,6R): 35,2 min, forma (1R,5S,6S): 42,2 min

Ejemplo 18

Acido [(1R,5S,6S)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 42]



Se disolvió quinina (5,97 g, 18,4 mmol) en acetona (300 ml). A la solución se agregó ácido [(1RS,5SR,6RS)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético (10,0 g, 33,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y, a continuación, se enfrió a 0ºC, y se agitó durante 5 horas. El sólido se separó por filtración y, a continuación, se lavó con acetona fría. A continuación, el filtrado y los lavados se concentraron bajo presión reducida. Al residuo, se agregó CH_3CN adicional, y la mezcla se concentró nuevamente, proporcionado un residuo concentrado (6,4 g, 65,2% ee).

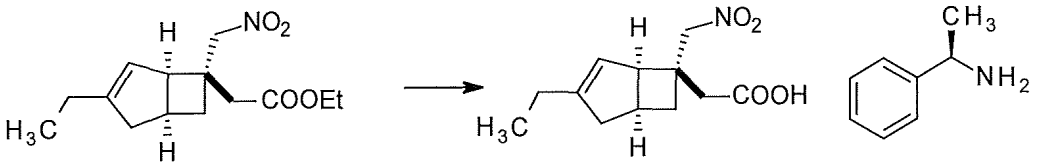
El residuo obtenido (6,4 g, 65,2% ee) se disolvió en CH_3CN (43 ml). A la solución, se agregó (S)-(+)-fenilglicinol (1,37 g, 1 equivalente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y, a continuación, se enfrió a 0ºC, y se agitó durante 5 horas. Los cristales depositados se recogieron mediante filtración y se disolvieron y separaron en capas acuosa y orgánica mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y, a continuación, se secó bajo presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe (1,39 g, 14%, 92% ee).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,09 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,47-1,57 (2H, m), 2,06-2,17 (3H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 2,49-2,55 (1H, m), 2,66 (2H, s), 2,88 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,17 (brs, 1H), 4,78 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 4,86 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 5,27-5,28 (1H, m).

Ejemplo 19

[(1R,5S,6S)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de (1R)-1-feniletanaminio

[Fórmula 43]



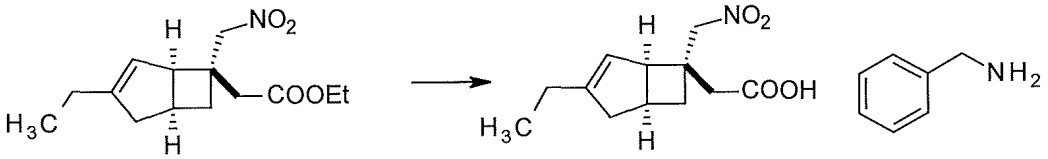
A [(1R,5S,6S)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de etilo (44,5 g (bruto), 167 mmol, 74% de) obtenido mediante el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Referencia 1, se agregó una solución de hidróxido sódico acuoso 5 mol/litro (180 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se agregó tolueno (300 ml), y la mezcla se enfrió a 10ºC o menos, seguido de la adición de una solución de ácido cítrico acuoso al 30% (p/v) (600 ml). La capa acuosa se separó, y la capa orgánica, a continuación, se lavó con agua (300 ml). Cada capa acuosa se sometió a re-extracción con tolueno (300 ml). Las capas orgánicas se mezclaron y concentraron y, a continuación, se agregaron MTBE (675 ml) y (R)-fenetilamina (17,6 g, 145 mmol) al residuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y, a continuación, se agitaron adicionalmente durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC durante 1,5 horas y se agitó durante 1 hora, seguido de filtración de los cristales. Los cristales se lavaron con MTBE frío (90 ml) y, a continuación, se secaron bajo presión reducida a 40ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe (49,3 g, 82%, 95,7% de).

RMN-^{1}H (CD_3OD) (500 MHz): δ = 1,09 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,49 (1H, dd, J = 12,6, 7,4 Hz), 1,60 (3H, d, 6,9 Hz), 2,04 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,14 (2H, dd, J = 14,9, 7,4 Hz), 2,28 (1H, ddd, J = 11,5, 9,2, 2,9 Hz), 2,34 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,39 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 16,6, 8,0 Hz), 2,81 (1H, quint., J = 7,4 Hz), 3,22 (1H, brs), 4,40 (1H, dd, J = 13,7, 6,9 Hz), 4,94 (2H, s), 5,37 (1H, brs), 7,36-7,46 (5H, m).

Ejemplo 20

[(1R,5S,6S)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de bencilamonio

[Fórmula 44]



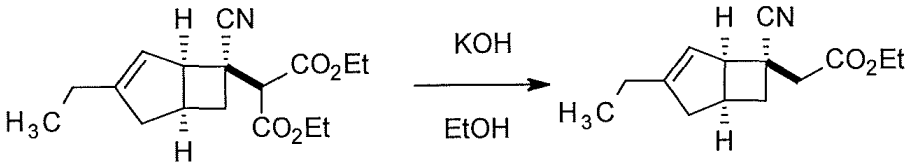
A [(1R,5S,6S)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de etilo (5,19 g (bruto), 19,4 mmol, 74% de) obtenido mediante el procedimiento mostrado en el Ejemplo de Referencia 1, se agregó una solución de hidróxido sódico acuoso 5 mol/litro (35 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta solución de reacción se enfrió a 0ºC y, a continuación, se agregaron a la misma ácido clorhídrico 6 mol/litro (32 ml) y acetato de etilo (56 ml). La capa acuosa se separó, y la capa orgánica, a continuación, se lavó con solución salina saturada (14 ml), dos veces. Cada capa acuosa se sometió a re-extracción con acetato de etilo (56 ml). Las capas orgánicas se mezclaron y concentraron y, a continuación, se agregaron MTBE (75 ml) y bencilamina (1,6 ml) al residuo. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y, a continuación, se agitó adicionalmente a 0ºC durante 3 horas, seguido de filtración de los cristales. Los cristales se lavaron con MTBE frío (14 ml) y, a continuación, se secaron bajo presión reducida a 40ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe (4,01 g, 62%, 98,5% de, 99,8% ee).

RMN-^{1}H (CD_3OD) (500 MHz): δ = 1,09 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,49 (1H, dd, J = 12,6, 7,4 Hz), 2,04 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,14 (2H, dd, J = 14,9, 7,4 Hz), 2,28 (1H, ddd, J = 11,5, 9,2, 2,9 Hz), 2,34 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,39 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,48 (1H, dd, J = 16,6, 8,0 Hz), 2,81 (1H, quint., J = 7,4 Hz), 3,22 (1H, brs), 4,08 (2H, s), 4,94 (2H, s), 4,94 (2H, s), 5,37 (1H, brs), 7,37-7,46 (5H, m).

Ejemplo 21

[(1RS,5SR,6SR)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de etilo (racemato)

[Fórmula 45]



Se disolvió [(1RS,5SR,6RS)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dietilo (63,9 mg, 0,209 mmol) en EtOH (0,8 ml). A la solución, se agregó una solución 2,0 M de hidróxido potásico en EtOH (210 µl, 0,420 mmol). La mezcla se agitó bajo calentamiento a 70ºC durante 6 horas y, a continuación, la reacción se terminó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M (5 ml), seguido de extracción con DCM (5 ml), tres veces. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y, a continuación, el residuo se purificó mediante PTLC (hexano:acetato de etilo = 5:1) obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro (10,0 mg, 21%).

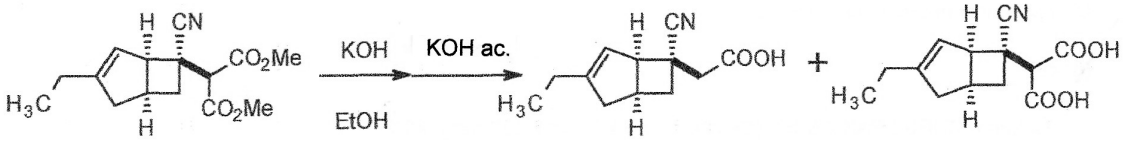
RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,08 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,73 (1H, dd, J = 12,2, 7,6 Hz), 2,05 (1H, d, 16,8 Hz), 2,14 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 16,6, 7,6 Hz), 2,61 (2H, s), 2,66-2,79 (1H, m), 3,14 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,65-3,77 (1H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,25 (1H, s),

RMN-^{13}C ($CDCl_3$) (100 MHz): δ = 12,3, 14,1, 24,4, 32,3, 36,2, 38,1, 38,6, 42,5, 54,5, 61,0, 119,2, 125,0, 152,8, 169,6.

Ejemplo 22

Acido [(1RS,5SR,6SR)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético y ácido [(1RS,5SR,6RS)-6-ciano-3-etilbiciclo-[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodióico (racemato)

[Fórmula 46]



Se disolvió [(1RS,5SR,6RS)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dimetilo (502,5 mg, 1,81 mmol) en EtOH (1,0 ml). A la solución, se agregó una solución 1.5 M de hidróxido potásico en EtOH (1,21 ml, 1,82 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó a la misma una solución de hidróxido potásico 2 M (1,81 ml) y, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El EtOH se separó por destilación bajo presión reducida, seguido de extracción con DCM (5 ml) y, a continuación, extracción con solución de hidróxido sódico acuoso 1 M. La capa acuosa obtenida se neutralizó hasta acidez con la adición de ácido clorhídrico concentrado, seguido de extracción con DCM (5 ml), tres veces. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, obteniéndose un producto en forma de un aceite de color amarillo (350,6 mg). El producto se confirmó mediante RMN-^{1}H y HPLC que era una mezcla de ácido [(1RS,5SR,6SR)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético y ácido [(1RS,5SR,6SR)-6-ciano-3-etilbiciclo-[3.2.0]-hept-3-en-6-il]propanodióico (84:16).

ácido [(1RS,5SR,6SR)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético:

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,07 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,73 (1H, dd, J = 12,6, 7,6 Hz), 2,05 (1H, d, 17,2 Hz), 2,14 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 16,8, 7,6 Hz), 2,69 (2H, s), 2,69-2,80 (1H, m), 3,15 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,65-3,79 (1H, m), 5,27 (1H, s), 11,17 (1H, brs),

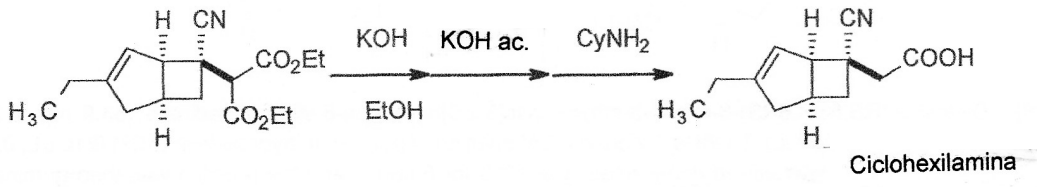
ácido [(1RS,5SR,6RS)-6-ciano-3-etilbiciclo-[3.2.0]-hept-3-en-6-il]propanodióico:

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,08 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,86 (1H, dd, J = 12,6, 8,0 Hz), 2,00-2,03 (3H, m), 2,53 (1H, dd, J = 16,8, 7,6 Hz), 2,66-2,83 (1H, m), 3,17 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,73 (1H, s), 3,73-3,82 (1H, m), 5,31 (1H, s), 11,57 (2H, brs),

Ejemplo 23

[(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de ciclohexilamonio

[Fórmula 47]



Se disolvió [(1R,5S,6R)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dietilo (34,16 g, 103,7 mmol) en EtOH (95 ml). A la solución, se agregó una solución 0,5 M de hidróxido potásico en EtOH (275 ml, 138 mmol), gota a gota durante 8 horas bajo calentamiento a reflujo. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró y se lavó con EtOH (95 ml). A la solución obtenida se agregó una solución 1 M de hidróxido potásico acuoso (95 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Aproximadamente se separaron por destilación 480 ml de EtOH bajo presión reducida. Después de adición de agua (160 ml), la mezcla se lavó con tolueno (160 ml). A la capa acuosa obtenida se agregaron tolueno (160 ml) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml) a 0ºC para la separación en capas orgánica y acuosa y extracción. La capa acuosa se sometió a re-extracción mediante la adición de tolueno (160 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada (160 ml), y el disolvente, a continuación, se separó por destilación bajo presión reducida. El aceite obtenido (22,92 g) se disolvió en tolueno (470 ml). A la solución se agregó $CyNH_2$ (10,29 g, 103,7 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y, a continuación, los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con tolueno (80 ml), y se secaron en vacío a 40ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe (28,89 g, 92%, 97,4% ee).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,06 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,08-1,47 (6H, m), 1,62 (3H, d, J = 12,0 Hz), 1,69 (1H, dd, J = 12,6, 7,6 Hz), 1,69-1,86 (2H, m), 1,93-2,20 (5H, m), 2,45 (2H, s), 2,39-2,56 (1H, m), 2,66 (1H, ddd, J = 13,7, 9,0, 2,4 Hz), 2,92-3,16 (2H, m), 3,57-3,72 (1H, m), 5,28 (1H, s), 7,30 (2H, brs),

(Procedimiento de medición de pureza óptica)

Columna: CHIRALPAK AS-RH(Daicel, 5 µm, 4,6 mm x 150 mm), 40ºC

Longitud de onda de detección: UV 210 nm

Fase móvil: MeCN:solución de tampón de fosfato 10 mM (preparado a pH 2,0 con fosfato) = 22:78

Tiempo de medición: 30 min

Caudal: 1,0 ml/min

Tiempo de retención:

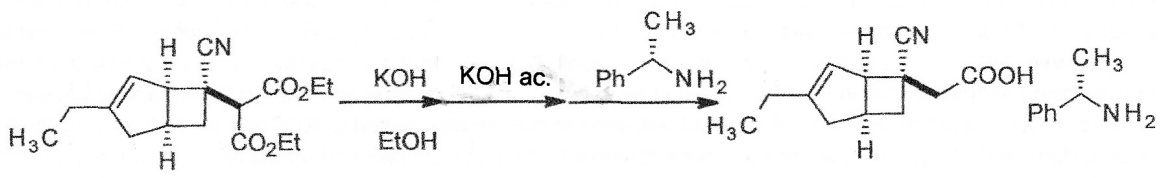
Acido [(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético: 21,8 min

Acido [(1S,5R,6R)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético: 19,1 min

Ejemplo 24

[(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de (1R)-1-feniletanaminio

[Fórmula 48]



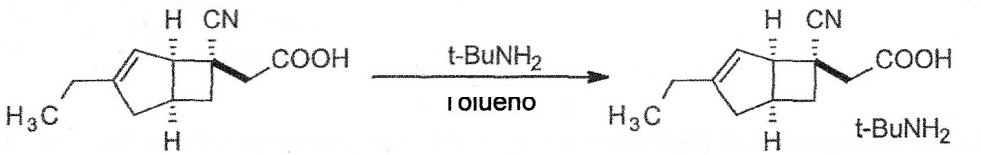
Se disolvió [(1R,5S,6R)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dietilo (1,309 g, 4,153 mmol, 97,4% ee) en EtOH (3,9 ml). A la solución, se agregó una solución 0,5 M de hidróxido potásico en EtOH (10,8 ml, 5,40 mmol), gota a gota durante 7,5 horas bajo calentamiento a reflujo. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró y se lavó con EtOH (4 ml). A la solución obtenida se agregó una solución 1 M de hidróxido potásico acuoso (4,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

El EtOH se separo por destilación bajo presión reducida, y el residuo se lavó con tolueno (8 ml). A la capa acuosa obtenida se agregaron tolueno (8 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) a 0ºC para la separación en capas acuosa y orgánica y extracción. La capa acuosa se sometió a re-extracción mediante la adición de tolueno (8 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución salina saturada (8 ml). A continuación, se usaron 15,821 g de la solución obtenida (31,6992 g) en los procedimientos posteriores. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el aceite obtenido se disolvió en CH_3CN (15 ml). A la solución se agregó (R)-fenetilamina (264 µl, 2,07 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y, a continuación, se enfrió a 0ºC, y los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con CH_3CN (5 ml), y se secaron en vacío a 40ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe (520,6 mg, 77%, 98,2% ee).

Ejemplo 25

[(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de terc-butilamonio

[Fórmula 49]

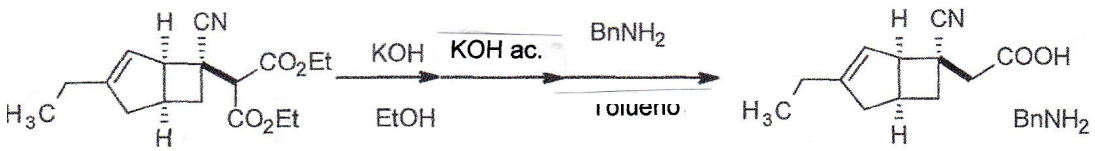


A una solución de ácido [(1R,5S,6R)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético (100 mg, 0,487 mmol, 90% ee) en tolueno (1 ml), se agregó t-butilamina (52 µl, 0,495 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se filtraron, obteniéndose el compuesto del epígrafe (64,9%, 97,8% ee).

Ejemplo 26

[(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de bencilamonio

[Fórmula 50]



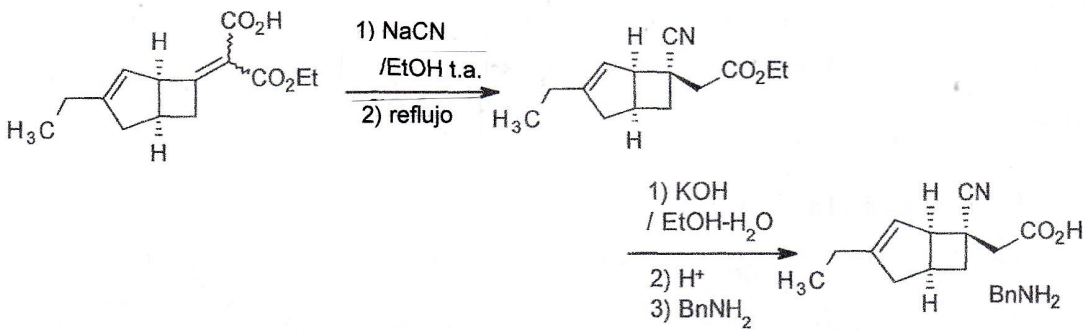
Una solución de [(1R,5S,6R)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dietilo (22,0 mmol) en EtOH (19 vol.) se calentó a reflujo, y se agregó a ella una solución 8 M de hidróxido potásico acuosa (3,44 ml) cada 1 hora en 5 porciones. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se agregó a la misma una solución 8 M de hidróxido potásico acuosa (2,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró hasta 18 ml, bajo presión reducida, y se agregaron al residuo agua (18 ml) y tolueno (18 ml). La mezcla se enfrió a 0ºC y, a continuación, se neutralizó hasta pH 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (4,56 g), seguido de separación en las capas acuosa y orgánica y extracción. A la capa orgánica obtenida se agregó tolueno (24 ml), y la mezcla se enfrió a 10ºC o menor, seguido de la adición de bencilamina (2,36 g). El disolvente se concentró en 18 ml, bajo presión reducida. A continuación, se agregó tolueno (12 ml) al residuo, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con tolueno (15 ml) y, a continuación, se secaron en vacío a 40ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe (5,27 g, 76,6%, 98,6% ee).

RMN-^{1}H (CD_3OD) (400 MHz): δ = 1,09 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,73 (1H, dd, J = 12,2, 8,0 Hz), 2,07 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,15 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,41-2,55 (3H, m), 2,58-2,67 (1H, m), 3,06 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,57-3,62 (1H, m), 4,09 (2H, s), 5,36 (1H, s), 7,28-7,50 (5H, m),

Ejemplo 27

[(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de bencilamonio

[Fórmula 51]

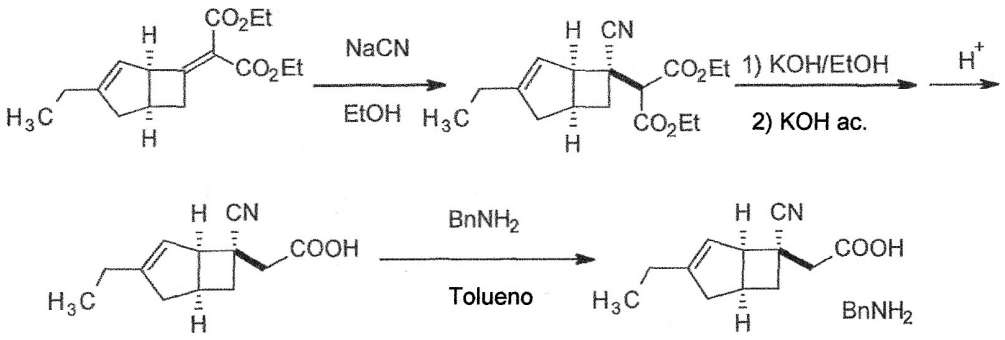


Al producto bruto de ácido (2EZ)-3-etoxi-2-[(1RS,5S)-3-etilbiciclo-[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]-3-oxopropanóico (4,7 g) obtenido en el procedimiento mostrado en el Ejemplo 1, se agregaron EtOH (30 ml) y cianuro sódico (1,4 g, 14,54 mmol), y la mezcla se agitó a 25ºC durante 46 horas y, a continuación, se mantuvo en reflujo durante 5 horas. A la misma se agregó una solución 1 N de hidróxido potásico acuoso (21,8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó mediante concentración bajo presión reducida. Se agregaron agua (12 ml) y tolueno (8 ml) al residuo para separación en capas acuosa y orgánica, y la capa orgánica se separó. A continuación, se agregó tolueno (10 ml) a la capa acuosa, y la mezcla se enfrió y ajustó a pH 2,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N. Después de separación en capas acuosa y orgánica, la capa acuosa se separó, y el disolvente se separó por destilación mediante concentración bajo presión reducida. A continuación, se agregaron tolueno (16 ml) y bencilamina (1,6 g, 14,54 mmol) al residuo. Después de mezclado a temperatura ambiente durante 5 horas, se filtraron los cristales. A continuación, los cristales se secaron bajo presión reducida a 40ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de cristales de color blanco (2,8 g, 58,9%).

Ejemplo 28

[(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de bencilamonio

[Fórmula 52]



A una solución en CPME de [(1RS,5SR,6RS)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de dietilo obtenido por el procedimiento del Ejemplo 12, se agregó EtOH (390 ml) y, a continuación, se agregó una solución 8 N de hidróxido potásico acuoso (6,9 ml, 55,07 mmol) un total de 5 veces cada 1 hora bajo calentamiento a reflujo y, a continuación, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 5 horas y se volvió a llevar a temperatura ambiente.

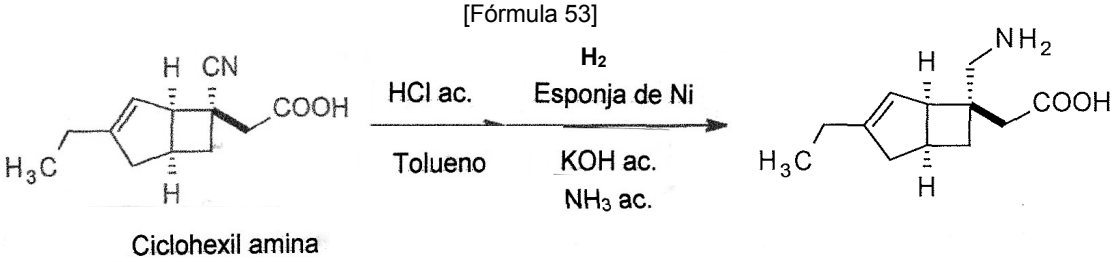
A la solución de EtOH, se agregaron agua (60 ml) y una solución 8 N de hidróxido potásico acuoso (24 ml), y la mezcla se agitó a 26 a 27ºC durante 2 horas y, a continuación, se concentró en 150 ml, bajo presión reducida a una temperatura externa de 40 a 45ºC. Al residuo, se agregaron agua (180 ml9 y tolueno (90 ml) para separación en capas acuosa y orgánica, y la capa orgánica se separó.

A la solución acuosa obtenida se agregó tolueno (150 ml), y la mezcla se enfrió y ajustó a pH 1,4 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (42,5 ml) a 2 a 9ºC. Después de separación en capas acuosa y orgánica, la capa acuosa se retiró, y se agregaron tolueno (300 ml) y bencilamina (23,6 g, 220,28 mmol) al residuo. Después de inoculación, la mezcla se agitó a temperatura 44 a 46ºC durante 30 minutos y, a continuación, se concentró en 300 ml, bajo presión reducida a 44 a 46ºC. Después de agitación durante una noche a 22 a 23ºC, los cristales se filtraron. Los cristales se secaron bajo presión reducida a 40ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de cristales de color blanco (54,4 g, 79,2% a partir de (1R,5S)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona).

Ejemplo 29

Acido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 53]



Ciclohexil amina

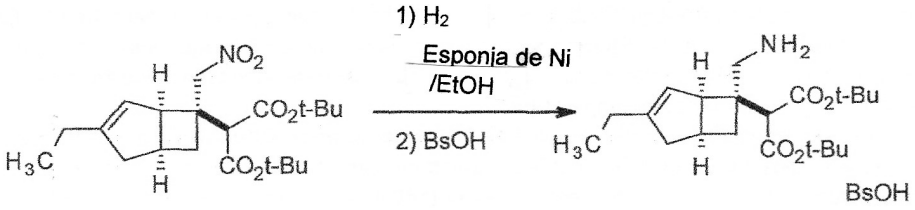
Se disolvió [(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de ciclohexilamonio (6,00 g, 19,7 mmol) en tolueno (30 ml) y ácido clorhídrico 1 M (30 ml) para separación en capas acuosa y orgánica y extracción. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada (30 ml) y, a continuación, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, obteniéndose ácido [(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético en forma de un aceite de color rojo-pardo (4,86 g). Al mismo se agregaron una solución 8 M de hidróxido potásico acuoso (3,7 ml, 29,6 mmol), agua amoniacal al 28% (16,6 ml) y esponja de níquel (Kawaken NDHT-M3, 2,05 g), y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 40ºC durante 15 horas a una presión de hidrógeno de 0,4 MPa. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se llevó a cabo la substitución por nitrógeno, y la esponja de níquel se filtró y lavó con una solución 1 M de hidróxido potásico acuoso (9 ml). A 16,51 g (correspondientes a 9,83 mmol de [(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de ciclohexilamonio) de la solución obtenida (33,08 g), se agregó carbón activo (Purified Shirasag, 0,300 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El carbón activo se filtró y se lavó con una solución 1 M de hidróxido potásico acuoso (4,0 ml). A continuación, la solución obtenida se enfrió a 0ºC, se ajustó a pH 6,6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (3,2 ml), y se agitó. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con agua (4,0 ml) y, a continuación, se secaron en vacío a 50ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de cristales de color blanco (1,72 g, 77%).

Varios datos espectrales del compuesto del epígrafe obtenido fueron casi compatibles (estructuralmente identificables) con la información pública (descrita en las Literaturas de Patentes 5 y 6).

Ejemplo 30

Bencenosulfonato de [(1RS,5SR,6RS)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de di-terc-butilo (racemato)

[Fórmula 54]



A [(1RS,5SR,6RS)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]propanodioato de di-terc-butilo (26,6 g), se agregaron EtOH (85 ml) y esponja de níquel (6,18 g), y la mezcla se calentó a 35ºC bajo aplicación de presión de gas hidrógeno (0,45 MPa) y se agitó durante 10 horas. A continuación, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para separar la esponja de níquel. La esponja de níquel sobre el filtro se lavó con EtOH (60 ml), y los lavados se combinaron con la solución de reacción.

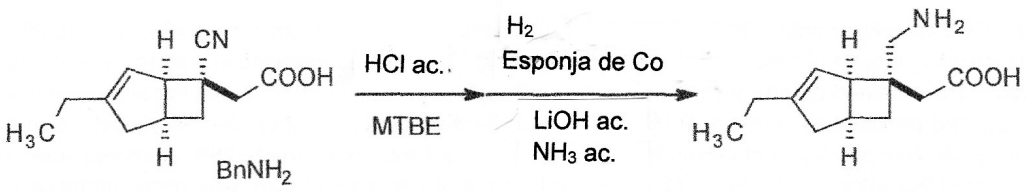
Después de concentración de esta solución, se agregó tolueno (170 ml) al residuo, y la mezcla se concentró adicionalmente. Al residuo, se agregaron diisopropil éter (100 ml) y BsOH (7,35 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, seguido de la adición de heptano (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se enfrió a 0ºC y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Los cristales depositados se filtraron y secaron, obteniéndose el compuesto del epígrafe (17,36 g, 64%).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (500 MHz): δ = 1,07 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,95 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,05-2,17 (3H, m), 2,25 (1H, ddd, J = 11,5, 8,0, 2,3 Hz), 2,39 (1H, dd, J = 16,6, 7,4 Hz), 2,84 (1H, quint., J = 7,4 Hz), 3,20 (1H, brs), 3,36 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,37 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,67 (1H, s), 5,18 (1H, brs), 7,33-7,38 (3H, m), 7,89-7,93 (2H, m), 8,27 (3H, s).

Ejemplo 31

Acido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 55]



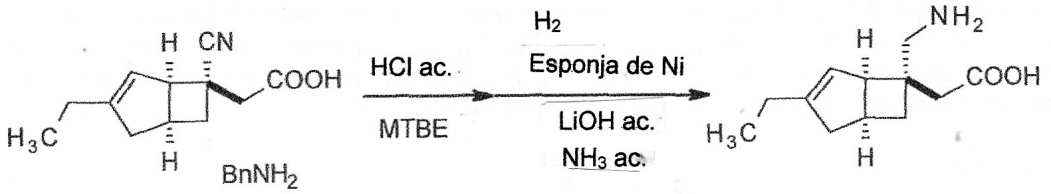
Se disolvió [(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de bencilamonio (60 g) mediante la adición de MTBE (300 ml), agua (127 ml), y ácido clorhídrico concentrado (23 ml) a temperatura ambiente. La solución se dejó en reposo, y la capa acuosa se separó para obtener una capa orgánica. Se agregó a la misma 1,75 mol/litro de solución de hidróxido de litio acuoso (aproximadamente 336 ml) hasta que el pH de la reacción llegó a 10,0. La mezcla se dejó reposar y, a continuación, la capa orgánica se separó. A la solución acuosa obtenida, se agregaron esponja de cobalto (16 g), agua amoniacal al 25% (21,6 ml) y una solución al 20% de dimetilpolisiloxano en MTBE (0,3 ml), y la mezcla se calentó a 40ºC bajo aplicación de presión de gas hidrógeno (0,45 MPa) y se agitó durante 7,5 horas. A continuación, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para separar la esponja de cobalto. La esponja de cobalto sobre el filtro se lavó con agua purificada (90 ml).

A la solución obtenida se agregó carbón activo (1,5 g), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas y se filtró para separar el carbón activo. El carbón activo sobre el filtro se lavó con agua (90 ml). Esta solución se enfrió a aproximadamente 0ºC y se ajustó a aproximadamente pH 6,0 mediante la adición gota a gota de una solución acuosa al 50% de ácido malónico (aproximadamente 42 ml) durante 2,5 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con agua (120 ml), se enfriaron a aproximadamente 0ºC, y se secaron en vacío durante una noche a 50ºC, obteniéndose el sólido del epígrafe en forma de cristales de color blanco (36,19 g, 90,0%). Varios datos espectrales del compuesto del epígrafe obtenido fueron casi compatibles (estructuralmente identificables) con la información pública (descrita en las Literaturas de Patentes 5 y 6).

Ejemplo 32

Acido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 56]



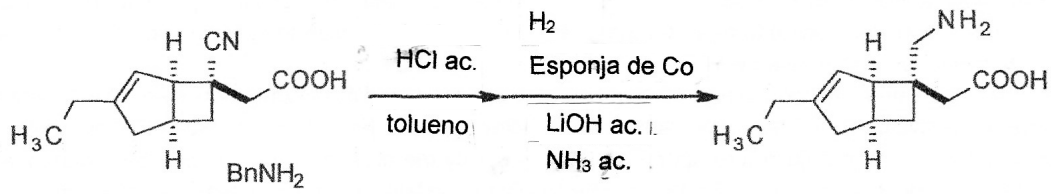
Se disolvió [(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de bencilamonio (5,0 g) mediante la adición de MTBE (25 ml), agua (10 ml), y ácido clorhídrico concentrado (1,94 ml) a temperatura ambiente. La solución se dejó en reposo, y la capa acuosa se separó para obtener una capa orgánica. Se agregó a la misma 4 mol/litro de solución de hidróxido de litio acuoso (aproximadamente 6,0 ml) y agua (3 ml). La mezcla se agitó y se dejó reposar y, a continuación, la capa orgánica se separó. A la solución acuosa obtenida, se agregaron esponja de níquel (1,25 g), agua amoniacal al 25% (3,6 ml) y una solución al 20% de dimetilpolisiloxano en MTBE (0,025 ml), y la mezcla se calentó a 40ºC bajo aplicación de presión de gas hidrógeno (0,45 MPa) y se agitó durante 4 horas. A continuación, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para separar la esponja de níquel. La esponja de níquel sobre el filtro se lavó con agua (7,5 ml).

A la solución obtenida se agregó carbón activo (0,125 g), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas y se filtró para separar el carbón activo. El carbón activo sobre el filtro se lavó con agua (7,5 ml). Esta solución se enfrió a aproximadamente 0ºC y se ajustó a aproximadamente pH 6,0 mediante la adición gota a gota de una solución acuosa al 50% de ácido cítrico (aproximadamente 7,5 ml) durante 3 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con agua (10 ml), se enfriaron a aproximadamente 0ºC, y se secaron en vacío durante una noche a 50ºC, obteniéndose el sólido del epígrafe en forma de cristales de color blanco (2,90 g, 86,6%).

Ejemplo 33

Acido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 57]



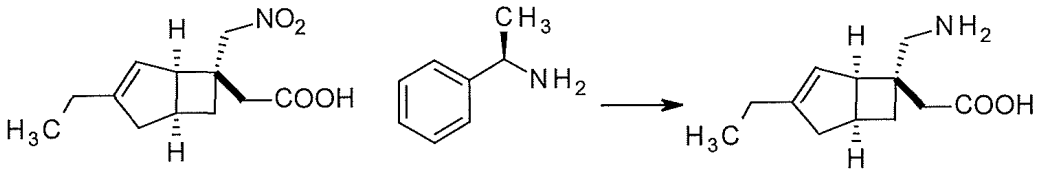
Se disolvió [(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de bencilamonio (40,0 g) mediante la adición de tolueno (200 ml), agua (10 ml), y 2 mol/litro de ácido clorhídrico (100 ml) a temperatura ambiente. La solución se dejó en reposo, y la capa acuosa se separó para obtener una capa orgánica. Se agregó a la misma solución salina al 10% (aproximadamente 100 ml). La mezcla se agitó y se dejó reposar y, a continuación, la capa acuosa se separó. A esta solución se agregó agua (100 ml) y, a continuación, la mezcla se ajustó a pH 10,0 mediante la adición de 8 mol/litro de solución acuosa de hidróxido potásico (aproximadamente 15,7 ml) y se dejó reposar. A continuación, se separó la capa orgánica.

A esta solución, se agregaron esponja de cobalto (10 g), agua amoniacal al 28% (13 ml) y una solución al 2% de dimetilpolisiloxano en tolueno (2 ml), y la mezcla se calentó a 40ºC bajo aplicación de presión de gas hidrógeno (0,45 MPa) y se agitó durante 8 horas. A continuación, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para separar la esponja de cobalto. La esponja de cobalto sobre el filtro se lavó con agua (80 ml). A la solución obtenida se agregó carbón activo (4 g), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas y se filtró para separar el carbón activo. El carbón activo sobre el filtro se lavó con agua (60 ml). Esta solución se ajustó a aproximadamente pH 6,0 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 32,7 g). A continuación, se agregó a la misma cloruro potásico (55,0 g), y la mezcla se agitó durante 0,5 horas y, a continuación, se enfrió a 0ºC. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con solución salina al 20% (80 ml), se enfriaron a aproximadamente 0ºC, y se secaron en vacío durante una noche a 50ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de cristales de color blanco (26,9 g, contenido: 88,3%, rendimiento en base al contenido: 88,7%).

Ejemplo 34

Acido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 58]

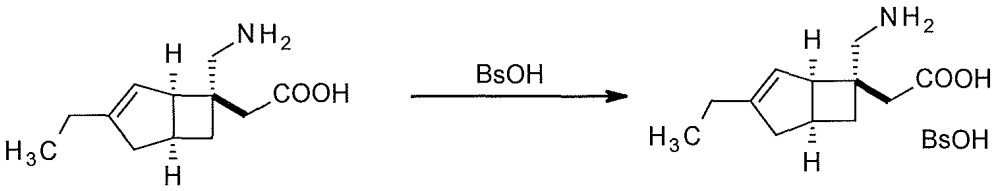


A [(1R,5S,6S)-6-ciano-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de (R)-feniletanaminio (35,9 g, 99,2 mmol, 95,7% de, 99,2% ee), se agregaron tolueno (120 ml) y 1 mol/litro de ácido clorhídrico (150 ml), y la mezcla se agitó. La capa acuosa se separó, y la capa orgánica, a continuación, se lavó con agua (120 ml), dos veces y se concentró. Al residuo obtenido se agregaron MTBE (150 ml) y esponja de níquel (10,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo aplicación de presión de hidrógeno (aproximadamente 0,40 MPa). A esta solución de reacción se agregó 2 mol/litro de solución de hidróxido potásico acuoso (72 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, la esponja de níquel se separó por filtración. La esponja de níquel filtrada se lavó con una solución 2 mol/litro de hidróxido potásico acuoso (12 ml). El filtrado y los lavados se combinaron, y la capa orgánica, a continuación, se separó para obtener una capa acuosa. La capa orgánica se sometió a re-extracción con una solución de hidróxido potásico acuoso 2 M. Las capas acuosas combinadas se enfriaron, se ajustaron a pH 7,6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 12 ml) y, a continuación, se agitaron a 0ºC durante aproximadamente 3 horas. Los cristales depositados se filtraron, se lavaron con agua enfriada en hielo (24 ml) y, a continuación, se secaron bajo presión reducida a 50ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe (18,3 g, 88%, 99,8% de).

Ejemplo 35

Monobencenosulfonato de ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 59]



A una solución mezclada de MTBE (83 ml), acetona (4,0 ml), y agua (0,98 ml), se agregó ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético (4,07 g, 19,5 mmol) a 0ºC, y la mezcla se agitó para preparar una suspensión. A ella se agregó una solución de BsOH (3,08 g, 19,5 mmol) en acetona (10,1 ml). La mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a -10ºC durante 1 hora y se agitó durante 2,5 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con acetona (12 ml), se enfriaron a 0ºC, y, a continuación, se secaron en vacío a 40ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de cristales de color blanco (6,44 g, 90,1%). Varios datos espectrales del compuesto del epígrafe obtenido fueron casi compatibles (estructuralmente identificables) con la información pública (descrita en las Literaturas de Patentes 5 y 6).

(Procedimiento 1 de medición de pureza)

Columna: Cadenza CW-C18 (Imtakt, 3 µm, 4,6 mm x 150 mm), 40ºC

Longitud de onda de detección: UV 205 nm

Fase móvil: MeCN:solución de bicarbonato amónico acuoso 5 mM = 10:90 - 80:20 (gradiente)

(0-12 min: MeCN al 10%, 12-27 min: MeCN 10 → 80%, 27-45 min: MeCN al 80%, 45-50 min: MeCN 80 → 10%, 50-60 min: MeCN al 10%, 60 min: STOP)

Tiempo de medición: 60 min

Caudal: 1,0 ml/min

Concentración de la muestra inyectada: 5 mg/ml

Cantidad de muestra inyectada: 2 µl

Tiempo de retención:

Compuesto del epígrafe (en términos de forma libre): 12,5 min

Diastereómero (compuesto X): 13,5 min

Isómeros posicionales de enlace doble (compuesto XII o XIII): 9,4 min, 9,6 min, 11,4 min

(Procedimiento 2 de medición de pureza)

Columna: TSKgel ODS-100V (Tosoh, 3 µm, 4,6 mm x 150 mm), 40ºC

Longitud de onda de detección: UV 215 nm

Fase móvil: MeCN:solución tampón de fosfato 10 mM (pH 6,4)/solución mezclada de MeCN (2:8) = 0:100 – 94:6 (gradiente)

(0-40 min: MeCN 0 → 55%, 40-40,1 min: MeCN 55 → 94%, 40,1-50 min: MeCN 94%, 50 min: STOP)

Tiempo de medición: 50 min

Caudal: 1,0 ml/min

Concentración de la muestra inyectada: 5 mg/ml

Cantidad de muestra inyectada: 10 µl

Tiempo de retención:

Compuesto del epígrafe (en términos de forma libre): 22,6 min

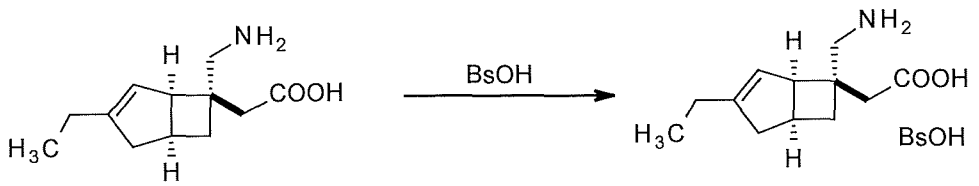
Diastereómero (compuesto X): 22,9 min

Isómeros posicionales de enlace doble (compuesto XII o XIII): 21,3 min, 21,4 min, 22,2 min

Ejemplo 36

Monobencenosulfonato del ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 60]

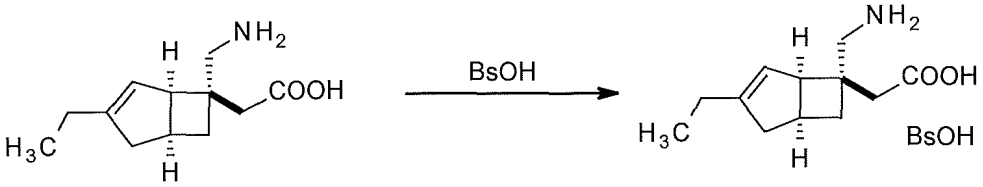


A una solución de BsOH (5,29 g) en agua (35 ml), se agregó ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]-hept-3-en-6-il]acético (7,00 g) a aproximadamente 25ºC, y la mezcla se calentó a aproximadamente 50ºC. Después de confirmación de la disolución de los cristales, la mezcla se enfrió a aproximadamente 0ºC durante 2,5 horas. Los cristales se filtraron, se lavaron con agua fría (21 ml) y, a continuación, se secaron en vacío a 55ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de cristales de color blanco (10,50 g, 85,4%).

Ejemplo 37

Monobencenosulfonato de ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 61]

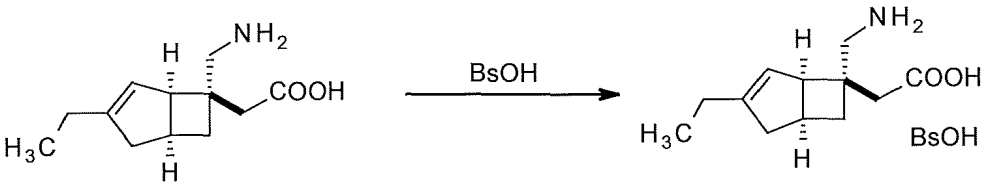


A ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]-hept-3-en-6-il]acético (13,00 g), se agregaron CH_3CN (195 ml) y agua (2,6 ml), y la temperatura de la mezcla se ajustó a aproximadamente 20ºC. A continuación, se agregó una solución de BsOH (9,83 g) en CH_3CN (39 ml) gota a gota a la misma, durante aproximadamente 20 minutos. Después de adición de CH_3CN (23,4 ml), la mezcla se enfrió a aproximadamente 0ºC durante 2 horas. Los cristales se filtraron, se lavaron con CH_3CN frío (39 ml) y, a continuación, se secaron en vacío a 55ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de cristales de color blanco (21,84 g, 94,8%).

Ejemplo 38

Monobencenosulfonato de ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 62]

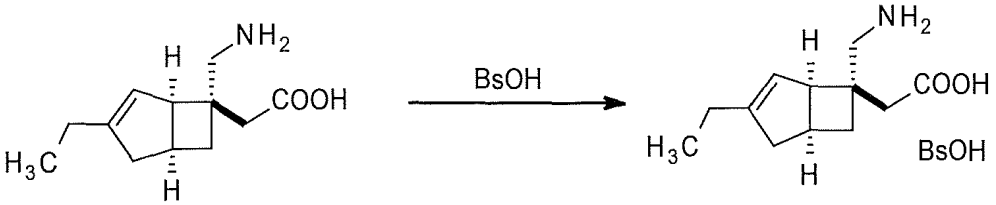


A ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]-hept-3-en-6-il]acético (13,00 g), se agregó anisol (130 ml), y la temperatura de la mezcla se ajustó a 20 a 25ºC. A continuación, se agregó una solución de BsOH (9,83 g) en anisol (26 ml) gota a gota a la misma, durante 27 minutos. Después de adición del anisol (26 ml), la mezcla se agitó a 20 a 25ºC durante 2 horas y se enfrió a 3ºC durante 2 horas. Los cristales se filtraron, se lavaron con acetona (39 ml), se enfriaron a 0ºC y, a continuación, se secaron en vacío a 55ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de cristales de color blanco (21,88 g, 95,9%).

Ejemplo 39

Monobencenosulfonato de ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 63]



A ácido [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbiciclo[3.2.0]-hept-3-en-6-il]acético (13,00 g), se agregó anisol (130 ml), y la temperatura de la mezcla se ajustó a 20 a 25ºC. A continuación, se agregó ácido acético (10,66 ml) gota a gota a la misma, y la materia insoluble se filtró y lavó con una solución al 3% de ácido acético en anisol (10,66 ml). A la solución obtenida, se agregó una solución de BsOH (9,83 g) en anisol (26 ml) gota a gota durante 40 minutos. Después de adición del anisol (6,5 ml), la mezcla se agitó a 20 a 25ºC durante 1 hora y se enfrió a 3ºC durante 2 horas. Los cristales se filtraron, se lavaron con acetona (39 ml), se enfriaron a 0ºC y, a continuación, se secaron en vacío a 55ºC, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de cristales de color blanco (21,58 g, 94,5%).

[Tabla 2]

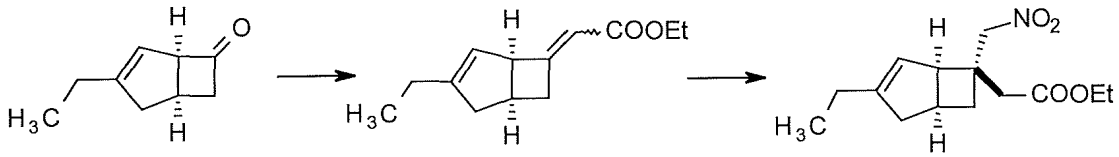
Procedimiento de producción	Compuesto IX (compuesto de interés)*	Compuesto X (diastereómero)*	Compuestos XII y XIII (isómeros posicionales de doble enlace)* (total)	Compuesto XI (enantiómero)**
Literatura de Patente 6	98,03%	0,04%	1,54%	1,47%
Ejemplo 35	99,84%	No detectado	0,07%	0,84%
Ejemplo 36	99,98%	No detectado	0,01%	0,00%
Ejemplo 37	99,90%	No detectado	0,03%	0,08%

Procedimiento de producción	Compuesto IX (compuesto de interés)*	Compuesto X (diastereómero)*	Compuestos XII y XIII (isómeros posicionales de doble enlace)* (total)	Compuesto XI (enantiómero)**
Ejemplo 38	99,92%	No detectado	0,06%	0,09%
Ejemplo 39	99,96%	No detectado	0,02%	0,02%
*Basado en el procedimiento de medición de pureza descrito en el Ejemplo 35 **Valor analítico obtenido usando columna quiral				

Ejemplo de Referencia 1

[(1R,5S,6S)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de etilo

[Fórmula 64]



Se disolvió t-butóxido sódico (7,41 g, 77,1 mmol) en THF (50 ml). La solución se enfrió a 10ºC o menor. A continuación, se agregaron EPE (17,3 g, 77,1 mmol) y (1R,5S)-3-etil-biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (10,0 g, 73,4 mmol) cada una de ellas, gota a gota, a la misma. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y, a continuación, se agregaron tolueno (85 ml) y agua (20 ml), a la misma. La capa acuosa se separó, y la capa orgánica se lavó, a continuación, con agua (20 ml) dos veces y se concentró, obteniéndose [(1R,5S)-3-etil-biciclo-[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de etilo (14,4 g, 95%, E/Z = 7/3) en forma de un aceite.

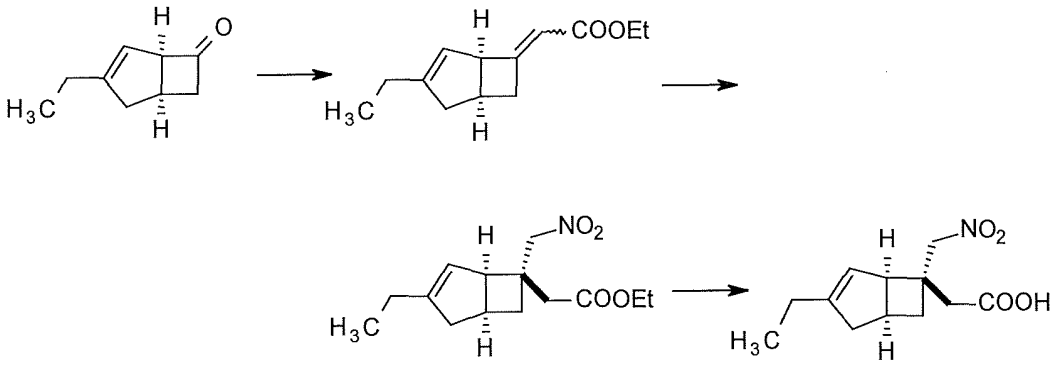
El aceite (13,0 g) se disolvió en DMSO (60 ml), A la solución, se agregaron DBU (8,96 g, 110 mmol) y nitrometano (8,96 g, 147 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60ºC durante 3 horas y, a continuación, se agregaron agua (60 ml) y tolueno (120 ml) a la misma. La capa acuosa se separó, y la capa orgánica se lavó, a continuación, con agua (120 ml) dos veces y se concentró, obteniéndose el compuesto del epígrafe (6,4 g, 97%, proporción diastereomérica 87:13).

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (500 MHz): δ = 1,08 (2,6H, t, J = 7,4 Hz), 1,09 (0,39H, t, J = 7,4 Hz), 1,27 (2,6H, t, J = 7,4 Hz), 1,27 (0,39H, t, J = 7,4 Hz), 1,54 (0,87H, dd, J = 12,6, 7,4 Hz), 1,56 (0,26H, s), 1,63 (0,13H, dd, J = 12,6, 7,4 Hz), 2,06 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,12-2,26 (2H, m), 2,30 (0,87H, ddd, J = 11,5, 9,2, 2,9 Hz), 2,49-2,54 (1H, m), 2,57 (1,7H, s), 2,77 (0,26H, d, J = 4,6 Hz), 2,88 (0,87H, quint., J = 7,4 Hz), 3,17 (0,13H, brs), 3,23 (0,87H, brs), 4,11-4,18 (2H, m), 4,57 (0,13H, d, J = 12,6 Hz), 4,65 (0,13H, d, J = 12,6 Hz), 4,78 (0,87H, d, J = 11,5 Hz), 4,85 (0,87H, d, J = 11,5 Hz), 5,25-5,26 (0,87H, m), 5,36-5,37 (0,13H, m).

Ejemplo de Referencia 2

Acido [(1RS,5SR,6SR)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético (racemato)

[Fórmula 65]



Se agregó hidruro sódico (16,2 g, 407 mmol) a THF (500 ml), y la mezcla se enfrió a 10ºC o menor. Se agregaron EPE (90,5 g, 407 mmol) y (1RS,5SR)-3-etil-biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (50,0 g, 370 mmol) cada una de ellas, gota a gota, a la misma. Después de completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y, a continuación, se agregó agua (150 ml), a la misma. La capa acuosa se separó, y la capa orgánica se lavó, a continuación, con solución salina (100 ml) y se agregó DMSO concentrado (200 ml) adicional al residuo, y la mezcla se deshidrató y se concentró, obteniéndose un producto bruto de [(1RS,5SR)-3-etil-biciclo-[3.2.0]hept-3-en-6-ilideno]acetato de etilo (308,9 g, E/Z = 75/25) en forma de una solución en DMSO.

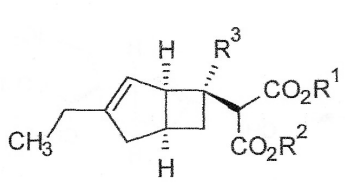
A la solución en DMSO, se agregaron DBU (111,8 g, 740 mmol) y nitrometano (89,6 g, 1480 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo calentamiento a 60ºC durante 3 horas y, a continuación, se dejó enfriar, y se agregaron a la misma agua (300 ml) y acetato de etilo (300 ml). La capa acuosa se separó, y la capa orgánica, a continuación, se lavó con agua (300 ml) y se concentró, obteniéndose [(1RS,5SR,6SR)-3-etil-6-(nitrometil)biciclo-[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de etilo (104,3 g, 71% de) en forma de un aceite.

El aceite se disolvió en EtOH (100 ml), A la solución, se agregó una solución de 5 mol/litro de hidróxido sódico acuoso (250 ml) y la mezcla se agitó a 30ºC durante 2 horas. A esta solución de reacción se agregó tolueno (150 ml) para separación en capas acuosa y orgánica. A la capa acuosa separada, se agregaron 6 mol/litro de ácido clorhídrico (220 ml) y acetato de etilo (200 ml). Después de separación en capas acuosa y orgánica, la capa acuosa se sometió adicionalmente a re-extracción con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas se mezclaron, se deshidrataron mediante la adición de sulfato magnésico, se filtraron y, a continuación, se concentraron. El residuo concentrado se cristalizó a 5ºC, obteniéndose un producto bruto del compuesto del epígrafe (89,2 g). A una parte alícuota de 40,0 g del producto bruto obtenido se suspendió en una solución mezclada de hexano:acetato de etilo = 10:1 (200 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la suspensión se agitó a 0ºC. Después de 1 hora, la suspensión se filtró y se lavó con una solución mezclada fría de hexano:acetato de etilo = 10:1 (40 ml). Los cristales obtenidos se secaron, obteniéndose un diastereómero individual del compuesto del epígrafe (22,4 g) en forma de cristales.

RMN-^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ = 1,09 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,47-1,54 (2H, m), 2,06-2,17 (3H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 2,49-2,55 (1H, m), 2,66 (2H, s), 2,88 (1H, quint., J = 7,6 Hz), 3,17 (1H, brs), 4,78 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,86 (1H, d, J = 11,5 Hz), 5,27-5,28 (1H, m).

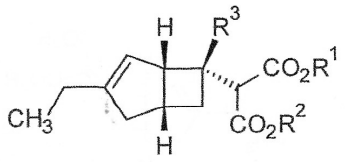
REIVINDICACIONES

1. Una mezcla de compuestos representados por la fórmula general (I) y (I'):



(I)

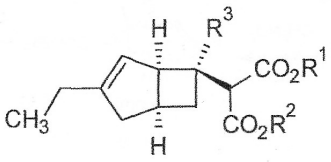
y



(I')

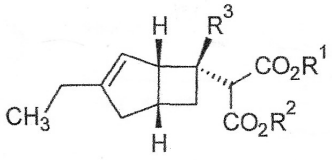
en las que R^1 y R^2 son el mismo o diferente y cada uno representa cualquier grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6}, o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar un grupo isopropilideno; y R^3 representa un grupo ciano o un grupo nitrometilo.

2. Un compuesto que tiene la configuración de únicamente uno de los compuestos representados por las fórmulas generales (I) y (I'):



(I)

o

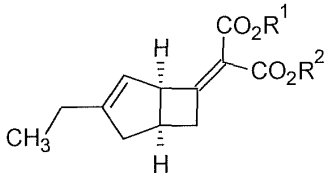


(I')

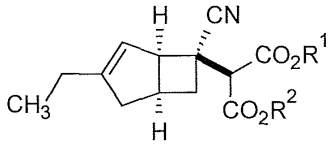
en las que R^1 y R^2 son el mismo o diferente y cada uno representa cualquier grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6}, o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar un grupo isopropilideno; y R^3 representa un grupo ciano o un grupo nitrometilo.

3. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula general (Ia) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende

la mezcla de un compuesto representado por la fórmula general (II) (y/o un enantiómero del mismo) con una sal de metal alcalino de cianuro de hidrógeno en un disolvente, para producir el compuesto representado por la fórmula general (Ia) (y/o un enantiómero del mismo):



(II)

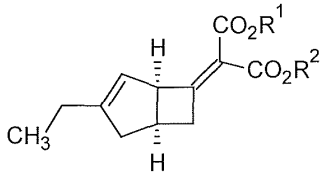


(Ia)

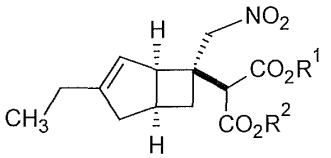
en las que R^1 y R^2 son el mismo o diferente y cada uno representa cualquier grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6}, o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar un grupo isopropilideno.

4. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula general (Ib) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende

la mezcla de un compuesto representado por la fórmula general (II) (y/o un enantiómero del mismo) con nitrometano en la presencia de una base en un disolvente, para producir el compuesto representado por la fórmula general (Ib) (y/o un enantiómero del mismo):



(II)

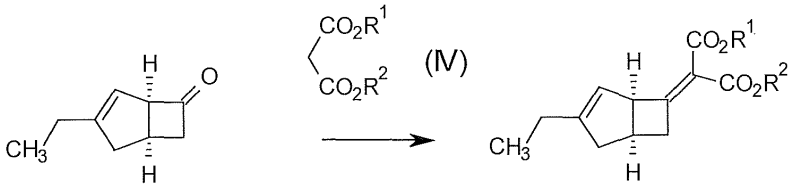


(Ib)

en las que R^1 y R^2 son el mismo o diferente y cada uno representa cualquier grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6}, o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar un grupo isopropilideno.

5. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula general (Ia) o (Ib) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende

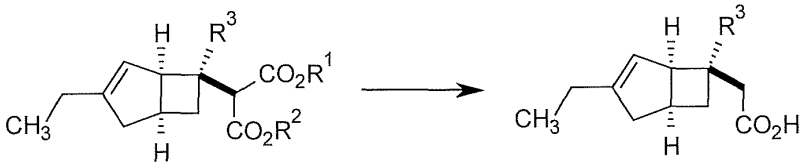
la producción de un compuesto representado por la fórmula general (II) (y/o un enantiómero del mismo) a partir de un compuesto representado por la fórmula general (III) (y/o un enantiómero del mismo) y un compuesto representado por la fórmula general (IV) usando un ácido de Lewis y, a continuación, la producción del compuesto representado por la fórmula general (Ia) o (Ib) (y/o un enantiómero del mismo), a partir del compuesto representado por la fórmula general (II) (y/o un enantiómero del mismo), mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4:



(III) (IV) (II)

en las que R^1 y R^2 son el mismo o diferente y cada uno representa cualquier grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6}, o R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar un grupo isopropilideno.

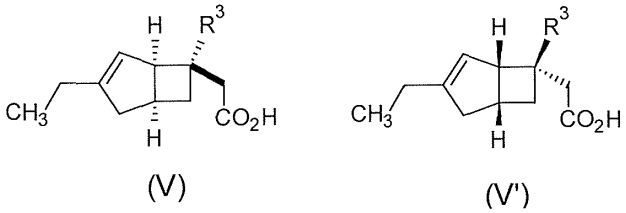
6. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula general (V) (y/o un enantiómero del mismo), que comprende el tratamiento de un compuesto representado por la fórmula general (I) (y/o un enantiómero del mismo) con una base en un disolvente:



(I) (V)

en las que R^1 y R^2 son el mismo o diferente y cada uno representa cualquier grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo de C_{1-6}, y R^3 representa un grupo ciano o un grupo nitrometilo.

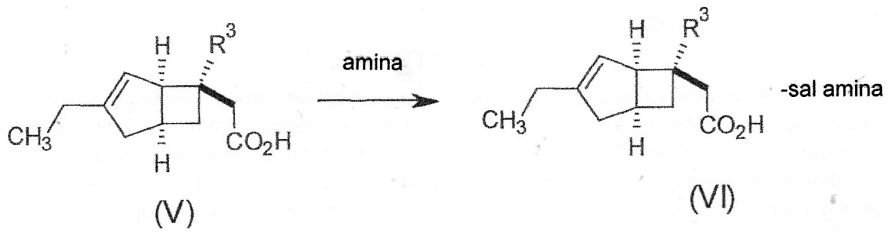
7. Un procedimiento de separación de un compuesto representado por la fórmula general (V) y un compuesto representado por la fórmula genera (V'), que comprende dejar que una mezcla del compuesto representado por la fórmula general (V) y el compuesto representado por la fórmula general (V') formen una sal con una amina orgánica ópticamente activa:



(V) (V')

en las que R^3 representa un grupo ciano o un grupo nitrometilo.

8. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula general (VI), que comprende dejar que un compuesto representado por la fórmula general (V) forme una sal con una amina orgánica en la presencia de un disolvente:



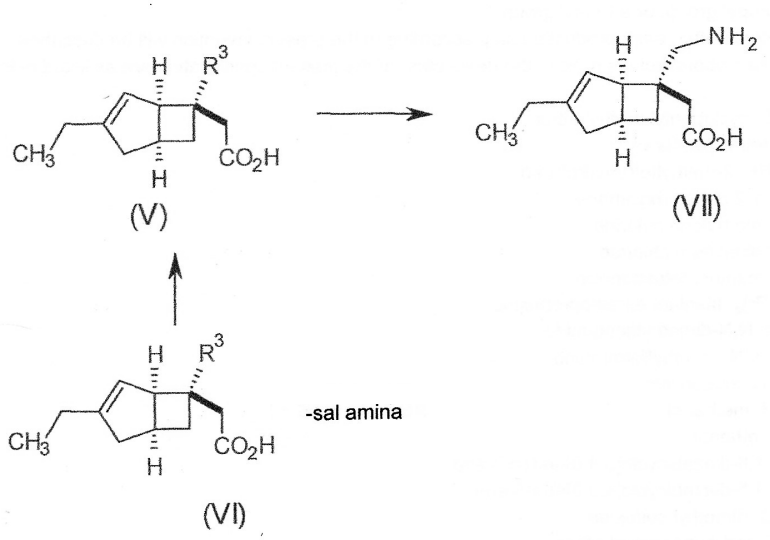
en las que R^3 representa un grupo ciano o un grupo nitrometilo.

9. El procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula general (VI) de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R^3 es un grupo nitrometilo, la amina orgánica usada es una amina orgánica ópticamente activa, y una mezcla racémica ópticamente resuelta del compuesto representado por la fórmula general (V).

10. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (VII) a partir de un compuesto representado por la fórmula general (VI), que comprende

la conversión del compuesto representado por la fórmula general (VI) a un compuesto representado por la fórmula general (V), mediante disociación de la sal y,

a continuación, el someter al compuesto representado por la fórmula general (V) a reacción de reducción en la presencia de un catalizador de metal en un disolvente, bajo una atmósfera de hidrógeno, para producir el compuesto representado por la fórmula (VII):



en las que R^3 representa un grupo ciano o un grupo nitrometilo.

11. El procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (VII) de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el catalizador de metal es un catalizador de esponja de níquel o un catalizador de esponja de cobalto.

12. El procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (VII) de acuerdo con la reivindicación 10 ó 11, en el que R^3 es un grupo ciano.

13. El procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (VII) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el disolvente es agua, y la reacción de reducción se lleva a cabo bajo condiciones básicas mediante la adición de un hidróxido de un metal alcalino.

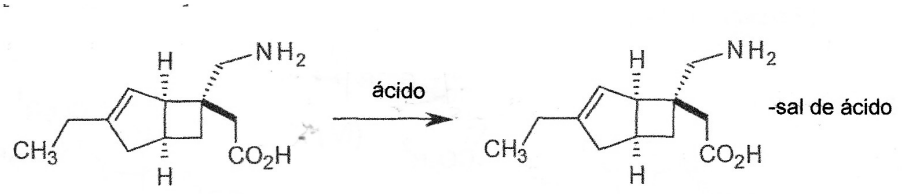
14. El procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula general (VII), de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el catalizador de metal es un catalizador de esponja de níquel o un catalizador de esponja de cobalto,

R^3 es un grupo ciano,

el disolvente es agua, y

la reacción de reducción se lleva a cabo bajo condiciones básicas mediante la adición de un hidróxido de un metal alcalino.

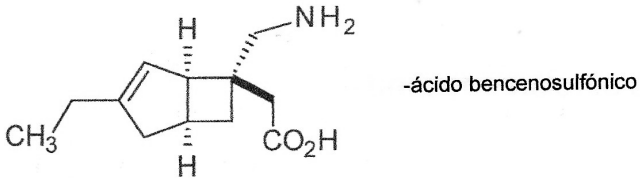
15. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula general (VIII), que comprende la producción de un compuesto representado por la fórmula (VII) mediante un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, y dejando que el compuesto representado por la fórmula (VII) forme una sal con un ácido orgánico en la presencia de un disolvente:



(VII) (VIII)

16. El procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula general (VIII) de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el ácido orgánico es ácido bencenosulfónico.

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende la producción de un compuesto representado por la fórmula (VII) mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, y dejando que el compuesto representado por la fórmula (VII) forme una sal con ácido bencenosulfónico en la presencia de un disolvente, para producir, de esta forma, un compuesto representado por la fórmula general (VIII-a):



(VIII-a)