

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 314**

51 Int. Cl.:

C07C 201/12 (2006.01)
C07C 227/04 (2006.01)
C07C 227/18 (2006.01)
C07C 227/12 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)
C07C 229/32 (2006.01)
C07C 45/85 (2006.01)
C12P 41/00 (2006.01)
C12P 7/02 (2006.01)
C12P 7/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2013 PCT/JP2013/060597**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13154066**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2013 E 13775061 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2837689**

54 Título: **Procedimiento de resolución óptica para compuestos bicíclicos usando enzima**

30 Prioridad:

10.04.2012 JP 2012089481

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

13.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NAKAMURA, YOSHITAKA;
FURUYA, YUKITO;
SHIMADA, KOUSEI y
ONISHI, YOSHIYUKI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 624 314 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de resolución óptica para compuestos bicíclicos usando enzima

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de un derivado de γ -aminoácido bicíclico ópticamente activo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, particularmente, un compuesto que tiene actividad como un ligando $\alpha_2\delta$ y un intermedio del mismo.

Técnica antecedente

10 Los compuestos que exhiben una unión de alta afinidad a la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio dependiente del voltaje han demostrado ser eficaces para tratar, por ejemplo, el dolor neuropático (véanse, por ejemplo, las Literaturas no de Patentes 1 y 2).

En la actualidad, se conocen diversos tipos de ligandos $\alpha_2\delta$ como fármacos terapéuticos para el dolor neuropático. Ejemplos de ligandos $\alpha_2\delta$ incluyen gabapentina y pregabalina. Los ligandos $\alpha_2\delta$ tales como estos compuestos son útiles para el tratamiento de epilepsia y de dolor neuropático o similar (por ejemplo, Literatura de Patentes 1). Otros compuestos se describen, por ejemplo, en las Literaturas de Patentes 2, 3 y 4.

15 Además, el presente solicitante ha informado previamente acerca de un ligando $\alpha_2\delta$ y de un procedimiento de producción del mismo en la Literatura de Patentes 5 y 6.

Lista de citas

Literatura de Patentes

Literatura de Patentes 1: US 2006/154929

20 Literatura de Patentes 2: US 2003/220397

Literatura de Patentes 3: US 2004/152779

Literatura de Patentes 4: US 2003/78300

Literatura de Patentes 5: US 2010/249229

Literatura de patentes 6: WO 2010/110361

25 Literatura no de Patentes

Literatura no de Patentes 1: J Biol. Chem. 271 (10): 5768-5777, 1996

Literatura no de Patentes 2: J Med. Chem. 41:1838-1845, 1998

30 Bortolini et al., J. Org. Chem., 1997, 62, 1854-8156 describe una reducción estereoespecífica de α -dicetonas catalizadas por una diacetil reductasa con NADH como coenzima, con glucosa-6-fosfato en tampón, siendo conocida la reductasa como un catalizador enzimático para reacciones redox estereoespecíficas de octen- y heptenoles y -onas bicíclicos.

Sumario de la invenciónProblema técnico

35 Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producción de un derivado de γ -aminoácido bicíclico ópticamente activo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, particularmente, un compuesto que tiene actividad como un derivado $\alpha_2\delta$ y un intermedio del mismo.

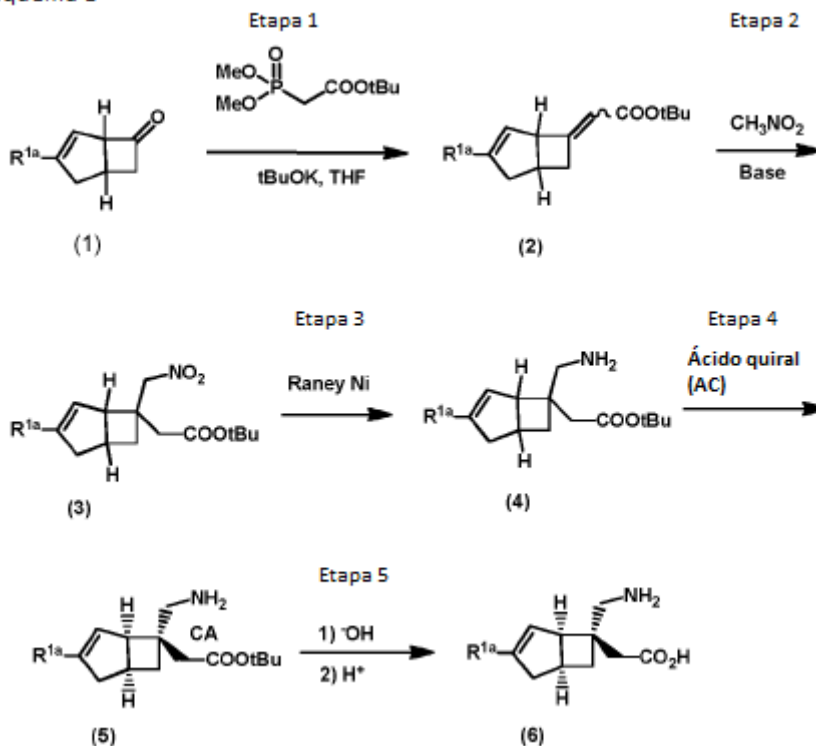
La Literatura de Patentes 5 y 6 han informado acerca de un procedimiento de producción del compuesto 6, como se describe en el Esquema 1.

40 Centrándose en un procedimiento de estereocontrol para un carbono asimétrico como un procedimiento de producción del compuesto 6, los presentes inventores han continuado estudios diligentes para desarrollar un procedimiento eficiente para ello. En el procedimiento de producción anterior, la resolución óptica se realiza en una etapa (Etapa 4) inmediatamente antes de la etapa final. Sin embargo, los presentes inventores han formulado la hipótesis de que se establecería un procedimiento de producción más eficiente llevando a cabo la resolución óptica en una etapa anterior.

Específicamente, un problema técnico a resolver por la presente invención es desarrollar un procedimiento de producción que implica preparar un intermedio del compuesto 6 como un compuesto ópticamente activo en una etapa anterior en la producción del compuesto 6. Los presentes inventores han continuado estudios diligentes para resolver este problema y, en consecuencia, completaron la presente invención resolviendo el problema.

5

Esquema 1



10

15

20

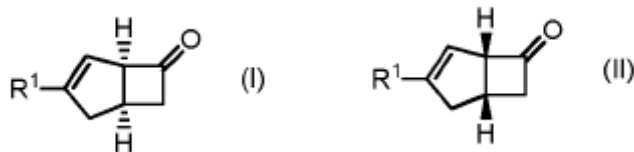
en las que el sustituyente se define como sigue: R^{1a}: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

Solución al problema

La presente invención se describirá a continuación.

25

[1] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (I) o un compuesto representado por la fórmula (II):



30

en las que R¹ es un grupo etilo,
comprendiendo el procedimiento

(1) hacer que una mezcla del compuesto representado por la fórmula (I) y el compuesto representado por la fórmula (II) reaccione en presencia de:

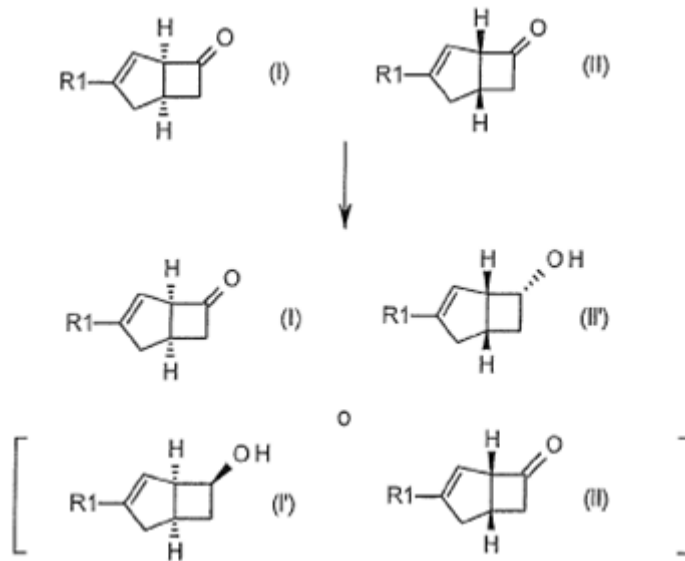
35

- (i) una reductasa o una alcohol deshidrogenasa,
- (ii) una coenzima, y

(iii) ácido fórmico o una sal del mismo y/o glucosa en una solución tampón para convertir el compuesto representado por la fórmula (I) en un compuesto representado por la fórmula (I') o el compuesto representado por la fórmula (II) en un compuesto representado por la fórmula (III):

5

10



en las que R¹ es un grupo etilo,

y a continuación

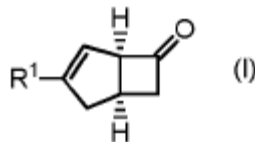
15

(2) separar el compuesto representado por la fórmula (I) del compuesto representado por la fórmula (II') o separar el compuesto representado por la fórmula (II) del compuesto representado por la fórmula (I') para producir el compuesto representado por la fórmula (I) o el compuesto representado por la fórmula (II).

Los aspectos preferidos de la presente invención son tal como se describen a continuación.

[2] Un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (I):

20



en la que R¹ es un grupo etilo,

25

comprendiendo el procedimiento

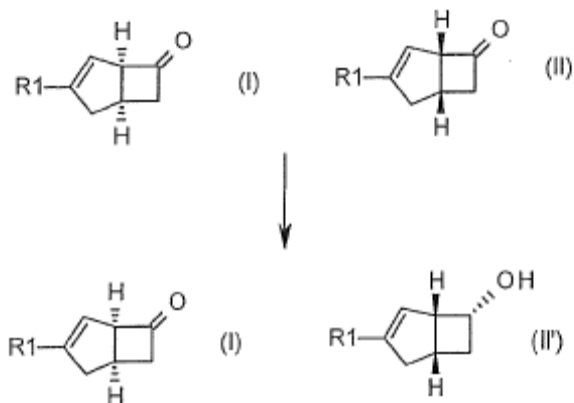
(1) hacer que una mezcla racémica del compuesto representado por la fórmula (I) y un compuesto representado por la fórmula (II) reaccionen en presencia de:

(i) una reductasa o una alcohol deshidrogenasa,

(ii) una coenzima, y

30

(iii) ácido fórmico o una sal del mismo y/o glucosa en una solución tampón para convertir el compuesto representado por la fórmula (II) en un compuesto representado por la fórmula (I)';



5

10

en las que R¹ es un grupo etilo,
y, a continuación,

(2) separar el compuesto representado por la fórmula (I) del compuesto representado por la fórmula (II') para producir el compuesto representado por la fórmula (I).

15

[3] El procedimiento según [1] o [2], en el que la reductasa o la alcohol deshidrogenasa usada es E039 (fabricada por Daicel Corp.) y la coenzima usada es nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺ o NADH).

[4] El procedimiento según una cualquiera de [1] a [3], en el que la etapa (2) comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (I') o el compuesto representado por la fórmula (II') con un anhídrido de ácido cíclico en presencia de una base, seguido de separación.

20

[5] El procedimiento según una cualquiera de [1] a [4], en el que la reacción en la etapa (1) se lleva a cabo a una temperatura de reacción de 20 a 40°C.

[6] El procedimiento según una cualquiera de [1] a [5], en el que en la etapa (1) la reductasa o la alcohol deshidrogenasa se usa en una cantidad del 4 al 20% en peso con respecto al compuesto representado por la fórmula (I) y/o el compuesto representado por la fórmula (II), y la coenzima se usa en una cantidad de 0,001 equivalentes o inferior con respecto a la misma.

25

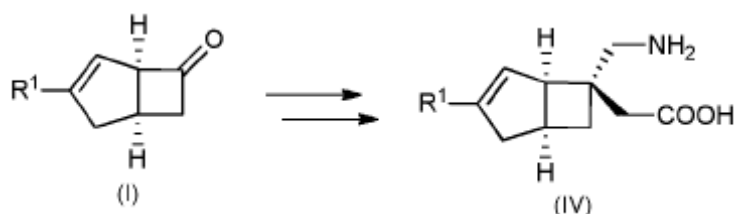
[7] El procedimiento según una cualquiera de [1] a [6], en el que el ácido fórmico o su sal es formiato de sodio.

[8] El procedimiento según una cualquiera de [1] a [7], en el que la solución tampón es una solución tampón de fosfato y la solución tampón de fosfato tiene una concentración de 50 mmol o superior.

[9] El procedimiento según una cualquiera de [3] a [8], en el que en la etapa (2), el anhídrido de ácido cíclico es anhídrido succínico, anhídrido maléico o anhídrido ftálico y la base es una amina terciaria.

30

[10] Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo, que comprende usar un compuesto representado por la fórmula (I) producido mediante un procedimiento según una cualquiera de [2] a [9]:



35

en las que R¹ es un grupo etilo.

Efectos ventajosos de la invención

40

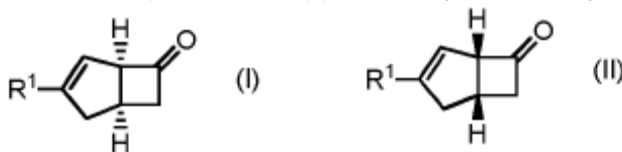
La presente invención es útil para producir un derivado de γ -aminoácido bicíclico ópticamente activo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, particularmente, un compuesto que tiene actividad como ligando $\alpha_2\delta$ y un intermedio del mismo.

El procedimiento de producción de la presente invención implica la preparación del intermedio como un compuesto ópticamente activo en una etapa anterior en la producción y, como tal, es eficiente.

Además, una etapa de purificación puede realizarse más eficazmente mediante la reacción de un anhídrido de ácido cíclico con un compuesto representado por la fórmula (II').

5 Descripción de realizaciones

Un compuesto representado por la fórmula (I) o la fórmula (II) es un compuesto en el que R¹ es un grupo etilo.



10 con respecto a la etapa (1)

La temperatura de reacción es preferentemente de 20 a 40°C, más preferentemente de 20 a 35°C.

15 La solución tampón usada en esta etapa no está particularmente limitada, siempre que la solución tampón se use habitualmente en reacciones enzimáticas. Es preferente una solución tampón de fosfato. La concentración de la solución tampón de fosfato (K₂HPO₄-KH₂PO₄) es preferentemente de 50 mmol o superior, más preferentemente de 50 a 200 mmol.

El agua usada en la reacción es normalmente agua purificada. De manera alternativa, puede usarse agua corriente.

20 Esta reacción se lleva a cabo usando dos capas líquidas, una de las cuales está compuesta por el compuesto representado por la fórmula (I) y el compuesto representado por la fórmula (II) como sustratos reactivos y la otra de las cuales está compuesta por la solución tampón de fosfato. Por lo tanto, la reacción se desarrolla lentamente bajo agitación débil. De esta manera, es importante hacer la solución de reacción homogénea mediante agitación moderada.

En cuanto a la concentración del compuesto representado por la fórmula (I) y el compuesto representado por la fórmula (II) como sustratos reactivos en la solución de reacción, la solución tampón de fosfato se usa en una cantidad preferentemente 10 o más veces, más preferentemente de 10 a 100 veces el volumen de los sustratos reactivos.

25 La cantidad de la reductasa o de la alcohol deshidrogenasa usada es del 4 al 20% en peso, preferentemente del 5 al 10% en peso, con respecto al compuesto representado por la fórmula (I) y el compuesto representado por la fórmula (II) como sustratos reactivos.

30 El ácido fórmico o la sal del mismo usado es preferentemente formiato de sodio. El formiato de sodio se usa en una cantidad preferentemente de 1 a 3 equivalentes con respecto al compuesto representado por la fórmula (I) y el compuesto representado por la fórmula (II) como sustratos reactivos.

La cantidad de la coenzima usada es preferentemente de 0,0001 a 0,003 equivalentes, más preferentemente de 0,0001 a 0,001 equivalentes, con respecto al compuesto representado por la fórmula (I) y al compuesto representado por la fórmula (II) como sustratos reactivos.

35 Una reductasa o alcohol deshidrogenasa comercialmente disponible incluida, por ejemplo, en Chiralscreen OH comercializado en Daicel Corp. o KRED Screening Kit comercializado en Codexis, Inc. puede ser usada como la reductasa o la alcohol deshidrogenasa. La enzima es preferentemente E001, E039, E078, número de catálogo IC-001 (que contiene formiato deshidrogenasa, actividad enzimática: reductasa (como actividad oxidativa) 4,2 U/mg), número de catálogo IH-001 (que contiene formiato deshidrogenasa actividad enzimática: Reductasa (como actividad oxidante) 4,0 U/mg), etc., comercializados en Daicel Corp. E039 es particularmente preferente.

40 Pueden usarse nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺ o NADH), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP⁺ o NADPH), o similares como la coenzima. La coenzima es preferentemente nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺ o NADH), por ejemplo, número de catálogo 308-50446 (β-NAD⁺: β-nicotinamida adenina dinucleótido, forma oxidada, fabricada por Oriental Yeast Co., Ltd.) comercializada por Wako Pure Chemical Industries Ltd.

45 La disolución tampón usada no está particularmente limitada y es, por ejemplo, una solución tampón de fosfato, preferentemente una solución tampón de fosfato de 5 a 200 mmol. La solución tampón se usa preferentemente en una cantidad de 10 a 20 veces (v/p, con respecto a los sustratos).

Las condiciones más preferentes implican la adición de una cantidad de 12 a 18 veces de una solución tampón de

fosfato de 80 a 150 mmol (v/p, con respecto a la concentración de sustrato), una cantidad de 0,03 a 0,08 veces de una reductasa E039 (p/p), de 0,0001 a 0,001 equivalentes de una coenzima β -NAD⁺ y de 0,9 a 1,5 equivalentes de formiato de sodio a los sustratos reactivos, seguido de agitación a 20 a 40°C durante 20 a 40 horas.

5 Otras condiciones preferentes implican la adición de una cantidad de 15 veces de una solución tampón de fosfato de 100 mmol (v/p, 6,7% con respecto a la concentración del sustrato), una cantidad de 0,06 veces de E039 (p/p), 0,00025 equivalentes de una coenzima β -NAD⁺ y 1 equivalente de formiato sódico a los sustratos reactivos, seguido de agitación a 25 a 35°C (estándar: 30°C) durante 22 a 25 horas (estándar: 24 horas).

Con respecto a la reacción con anhídrido de ácido cíclico y separación en la etapa (2)

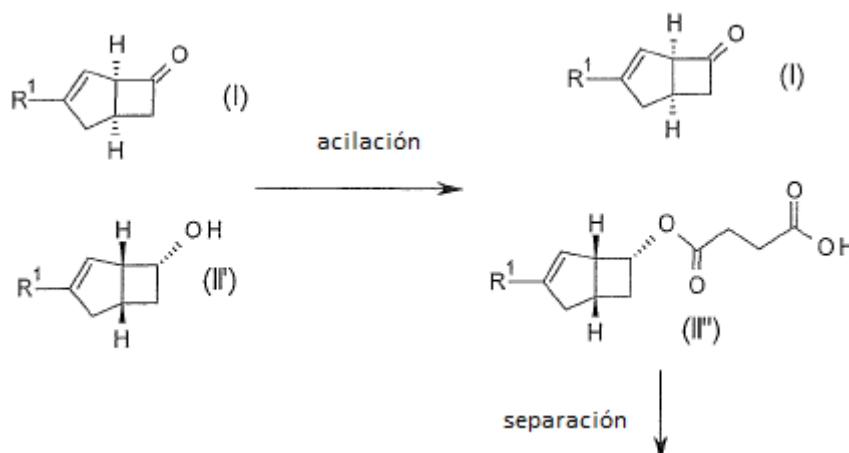
10 El anhídrido de ácido cíclico es preferentemente anhídrido succínico, anhídrido maléico o anhídrido ftálico, de manera particularmente preferente anhídrido succínico.

La base es preferentemente una amina terciaria general (por ejemplo, trietilamina o piridina). De manera particularmente preferente, se usan piridina y una cantidad catalítica de DMAP (4-dimetilaminopiridina).

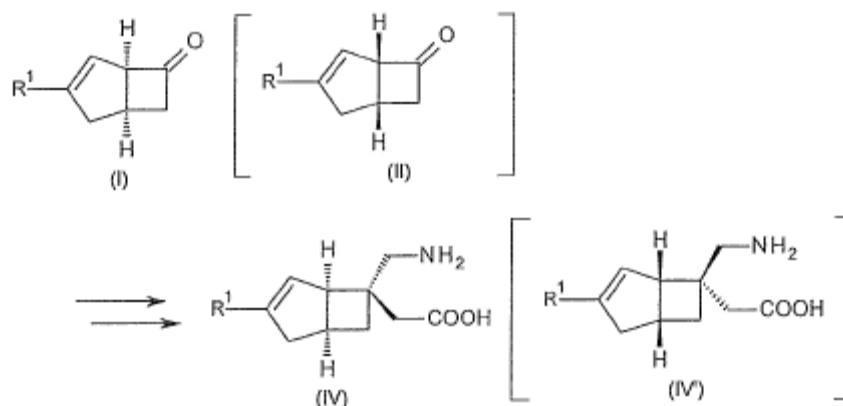
15 El disolvente es preferentemente cualquier disolvente aprótico (éteres, ésteres, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, etc.). De manera particularmente preferente, se usa un disolvente mixto de TBME (t-butil metil éter) y DMAc (N,N-dimetilacetamida).

La temperatura de reacción es preferentemente del orden de 40 a 60°C.

20 En esta etapa, por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (I') se convierte en un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula (II'') a través de su reacción con el anhídrido de ácido cíclico. Como resultado, el compuesto representado por la fórmula (I) puede separarse fácilmente del compuesto representado por la fórmula (II'') mediante el procedimiento usual de separación en capas acuosas y orgánicas bajo condiciones alcalinas.



30 Un compuesto representado por la fórmula (IV) o la fórmula (IV') puede producirse de la misma manera que en un procedimiento de producción descrito en la Literatura de Patente 6 (documento WO 2010/110361) anterior usando el compuesto representado por la fórmula (I) o el compuesto representado por la fórmula (II).



40 Debido a que los compuestos representados por la fórmula (IV) o similares forman sales mediante reacción con un ácido o una base al tener grupos amino y carboxilo en su estructura, una "sal", tal como se usa en la presente

memoria, se refiere a estas sales.

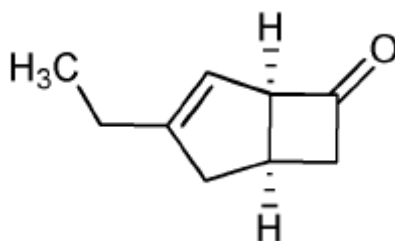
El compuesto representado por la fórmula (IV), o similar, cuando se deja en el aire o se recristaliza, puede asociarse con agua adsorbida mediante absorción de agua para formar un hidrato. Dichos hidratos están incluidos también en las sales de la presente invención.

- 5 El compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo exhibe actividad como un ligando $\alpha_2\delta$ y afinidad para la subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de calcio dependiente del voltaje y es útil como un ingrediente activo en una composición farmacéutica usada para tratar y/o prevenir el dolor, la afectación o el compromiso del sistema nervioso central y otros trastornos.

Ejemplos

10 Ejemplo 1

(1R,5S)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona



15

Una solución tampón de fosfato 0,1 M (pH 7, 1,5 l), formiato de sodio (50,0 g, 50% en peso), β -NAD⁺ (125 mg, 0,125% en peso, 0,00025 equivalentes) y una reductasa E039 (6,00 g, 6,0% en peso, fabricada por Daicel Corp.) se añadieron en este orden a 3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona racémico (100 g, 0,743 moles).

- 20 Después de agitar a 30°C durante 24 horas, se añadió Celite (marca registrada) 535 (20,0 g, 20% en peso) a la mezcla, seguido de filtración. El residuo se lavó con TBME (800 ml) y se combinó con el filtrado. La capa acuosa en el filtrado se eliminó. A continuación, la capa orgánica se lavó con solución salina al 20% (160 ml).

- 25 A esta disolución se añadieron en este orden DMAc (200 ml), piridina (145 g, 2,5 eq.), DMAP (8,97 g, 0,10 eq.) y anhídrido succínico (73,5 g, 1,0 eq.) y la mezcla se agitó a 60°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se lavó con agua (600 ml) para obtener una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción dos veces con TBME (200 ml para cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 2 M (1,0 l), a continuación, se lavaron dos veces con una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (1,0 l para cada una) y se concentraron. El residuo concentrado se diluyó con hexano (500 ml), se lavó con una solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico (500 ml) y solución salina al 20% (200 ml) en este orden y, a continuación, se concentró. El residuo se destiló (presión: 2,8 a 3,0 kPa, temperatura de destilación: 102 a 104°C) para obtener (1R,5S)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (41,3 g, rendimiento: 41%, 97,7% ee).

30

<Condiciones de análisis GC>

Columna: Ciclosil-B (0,25 mm x 30 m, DF = 0,25 μ m)

Caudal: 1,5 ml/min (He) Relación de fractura: 1/10

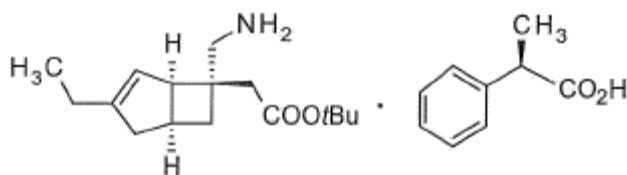
- 35 Temperatura del horno: 130°C (0-13 min) → 230°C (18-20 min) Temperatura del puerto de inyección: 230°C
Temperatura del detector: 230°C

Tiempo de retención:

(1R,5S)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (8,2 min) (1S,5R)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (9,5 min) 3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ol (forma reducida) (9,2 min)

40 Ejemplo 2

D-mandelato de [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo



5

Se disolvió t-butoxido de potasio (8,66 g) en tetrahidrofurano (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a continuación a aproximadamente 5°C. Se añadió (dimetoxifosforil)acetato de tert-butilo (17,30 g) a 15°C o menos, y la mezcla se agitó a entre 5 y 15°C durante 1 hora. Se añadieron además (1R,5S)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona (10,00 g) y tetrahidrofurano (25 ml) y la mezcla se agitó a entre 5 y 15°C durante 1,5 horas. Se añadieron además t-butoxido de potasio (0,90 g) y (dimetoxifosforil)acetato de tert-butilo (1,73 g), y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se separó en capas acuosas y orgánicas mediante la adición de tolueno (85 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con agua (20 ml) y, a continuación, se concentró a presión reducida para obtener [(1R,5S)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-iliden]acetato de tert-butilo (23,09 g) en forma de un aceite de color amarillo.

10

Al [(1R,5S)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-iliden]acetato de tert-butilo (23,09 g) obtenido de esta manera, se añadieron dimetilsulfóxido (40 ml), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (22,36 g) y nitrometano (17,93 g) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó con agitación a 60°C. Después de 5 horas, el calentamiento se detuvo y la mezcla de reacción se enfrió en hielo y, a continuación, se separó en capas acuosas y orgánicas mediante la adición de acetato de etilo (70 ml) y agua (80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (60 ml) y, a continuación, se concentró a presión reducida para obtener [(1R,5S,6S)-3-etil-6-(nitrometil)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo (20,89 g, contenido: 95,1%) como un aceite de color rojo (mezcla diastereomérica dr = 87/13).

20

Al [(1R,5S)-3-etil-6-(nitrometil)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo (20,86 g) obtenido de esta manera, se añadieron etanol (167 ml) y un catalizador de esponja-níquel PL-9T (fabricado por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., 4,28 g, usado después de lavar tres veces con etanol) bajo una atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se añadió gradualmente monohidrato de hidrazina (13,48 g) gota a gota. Después de agitar a entre 30 y 35°C durante 2 horas, el catalizador se separó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo (22,37 g) como un aceite de color amarillo-naranja (mezcla diastereomérica dr = 88/12).

25

Al [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo (15,03 g) obtenido de esta manera, se añadió acetonitrilo (300 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a una temperatura interna de entre 40 y 45°C, seguido por la adición de ácido D-mandélico (6,07 g). Después de confirmar la deposición de cristales, la mezcla de reacción se agitó a entre 40 y 45°C durante aproximadamente 1 hora, a continuación, se enfrió gradualmente a una temperatura interna de entre 0 y 5°C durante aproximadamente 1 hora y se agitó durante aproximadamente 1 hora con la temperatura mantenida. A continuación, los cristales se obtuvieron mediante filtración y se lavaron con acetonitrilo (60 ml), se enfriaron a entre 0 y 5°C y, a continuación, se secaron a presión reducida para obtener cristales de color blanco de D-mandelato de [(1R,5S,6S)-6-(aminometil)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo (13,22 g) (99,1% de 99,8% ee, rendimiento de (1R,5S)-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona: 79%).

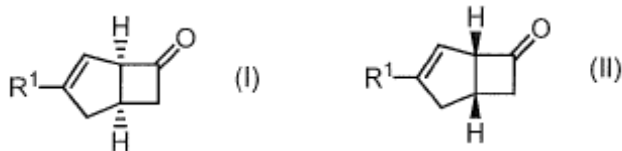
30

35

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (I) o un compuesto representado por la fórmula (II):

5



en las que R¹ es un grupo etilo,
comprendiendo el procedimiento

10

(1) hacer que una mezcla del compuesto representado por la fórmula (I) y el compuesto representado por la fórmula (II) reaccione en presencia de:

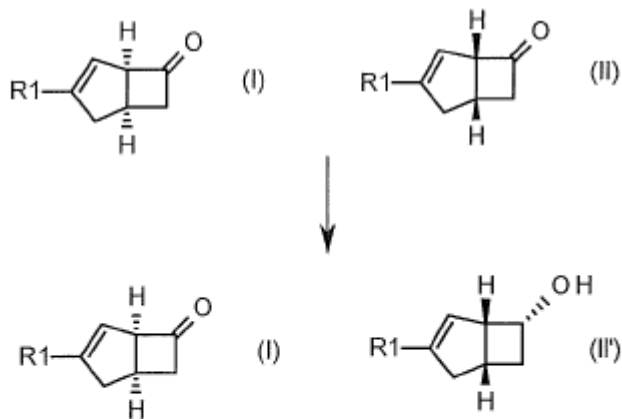
(i) una reductasa o una alcohol deshidrogenasa,

(ii) una coenzima, y

15

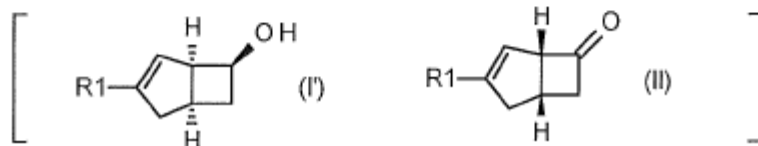
(iii) ácido fórmico o una sal del mismo y/o glucosa en una solución tampón para convertir el compuesto representado por la fórmula (I) en un compuesto representado por la fórmula (I') o el compuesto representado por la fórmula (II) en un compuesto representado por la fórmula (II'):

20



25

o



30

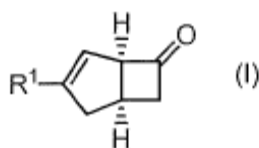
en las que R¹ es un grupo etilo,

y, a continuación,

35

(2) separar el compuesto representado por la fórmula (I) del compuesto representado por la fórmula (II') o separar el compuesto representado por la fórmula (II) del compuesto representado por la fórmula (I') para producir el compuesto representado por la fórmula (I) o el compuesto representado por la fórmula (II).

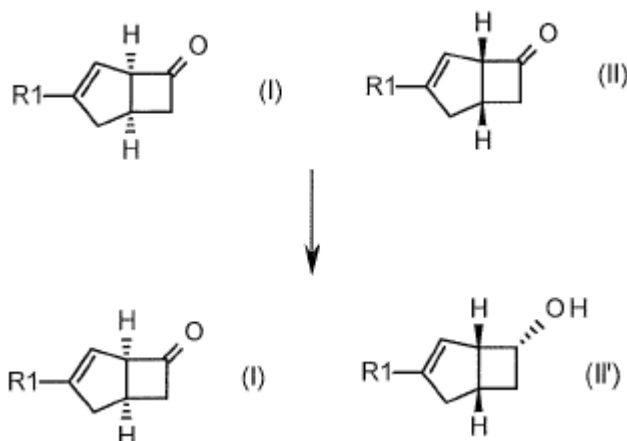
2. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (I):



5 en la que R¹ es un grupo etilo,
comprendiendo el procedimiento

(1) hacer que una mezcla racémica del compuesto representado por la fórmula (I) y un compuesto representado por la fórmula (II) reaccionen en presencia de:

- 10 (i) una reductasa o una alcohol deshidrogenasa,
(ii) una coenzima, y
(iii) ácido fórmico o una sal del mismo y/o glucosa en una solución tampón para convertir el compuesto representado por la fórmula (II) en un compuesto representado por la fórmula (I)':



15 en las que R¹ es un grupo etilo,
y, a continuación,

20 (2) separar el compuesto representado por la fórmula (I) del compuesto representado por la fórmula (II)' para producir el compuesto representado por la fórmula (I).

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la reductasa o la alcohol deshidrogenasa usada es E039 (fabricada por Daicel Corp.), y la coenzima usada es nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺ o NADH).

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa (2) comprende hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula (I)' o el compuesto representado por la fórmula (II)' con un anhídrido de ácido cíclico en presencia de una base, seguida por la separación.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción en la etapa (1) se realiza a una temperatura de reacción de entre 20 y 40°C.

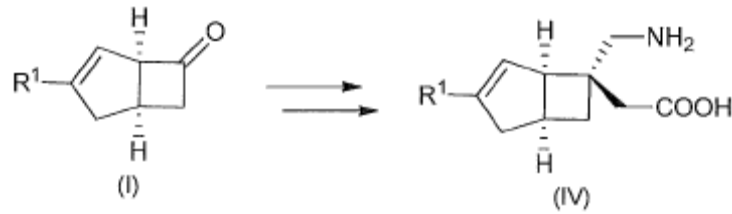
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la etapa (1) la reductasa o la alcohol deshidrogenasa se usa en una cantidad del 4 al 20% en peso con respecto al compuesto representado por la fórmula (I) y/o el compuesto representado por la fórmula (II), y la coenzima se usa en una cantidad de 0,001 equivalentes o inferior con respecto a la misma.

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el ácido fórmico o la sal del mismo es formiato de sodio.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la solución tampón es una solución tampón de fosfato y la solución tampón de fosfato tiene una concentración de 50 mmol o superior.

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en el que en la etapa (2), el anhídrido de ácido cíclico es anhídrido succínico, anhídrido maléico o anhídrido ftálico y la base es una amina terciaria.

5 10. Un procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo, que comprende usar un compuesto representado por la fórmula (I) producido mediante un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9:



10

en la que R¹ es un grupo etilo.