

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 637 986**

(51) Int. Cl.:

C07C 229/50	(2006.01)	A61P 25/20	(2006.01)	C07D 317/40	(2006.01)
A61K 31/265	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)		
A61K 31/357	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)		
A61K 38/00	(2006.01)	A61P 25/30	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 31/22	(2006.01)		
A61P 21/02	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)	C07C 237/04	(2006.01)		
A61P 25/08	(2006.01)	C07C 237/20	(2006.01)		
A61P 25/14	(2006.01)	C07C 271/24	(2006.01)		
A61P 25/16	(2006.01)	C07C 321/16	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2013 PCT/JP2013/065202**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13180271**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2013 E 13797352 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2857385**

(54) Título: **Profármaco de aminoácido que contiene flúor**

(30) Prioridad:

**01.06.2012 JP 2012126162
15.03.2013 JP 2013052574**

(73) Titular/es:

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

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2017

(72) Inventor/es:

**HASHIHAYATA, TAKASHI;
OTAKE, NORIKAZU;
MIYAKOSHI, NAOKI y
SAKAGAMI, KAZUNARI**

ES 2 637 986 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**Profármaco de aminoácido que contiene flúor****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a profármacos de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1,0]hexano-2,6-dicarboxílico, que es un agonista metabotrópico del receptor de glutamato (denominado también compuesto parental o Compuesto (IV)). Más específicamente, la invención se refiere a profármacos del agonista del receptor metabotrópico de glutamato ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1,0]hexano-2,6-dicarboxílico que se espera que sean útiles como agentes para el tratamiento o prevención de enfermedades en las que se dice que están implicados los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2, tales como esquizofrenia, trastorno de ansiedad y sus enfermedades relacionadas, depresión, trastorno bipolar, epilepsia, trastornos del desarrollo, trastornos del sueño y otras enfermedades neuropsiquiátricas, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento asociados con rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiencia cerebral, trastornos de la médula espinal, cefalopatía y otras enfermedades neurológicas.

La presente invención también se refiere a profármacos que se forman a partir del compuesto parental que actúa sobre los receptores metabotrópicos de glutamato y que, como resultado de la formación, aumentan la capacidad de absorción de la mucosa, tal como la capacidad de absorción oral y aumentan la exposición in vivo del compuesto parental.

Técnica anterior

En los últimos años, se han realizado sucesivos estudios de clonación del gen del receptor de glutamato, con el descubrimiento de que los receptores de glutamato tienen muchos subtipos. En la actualidad, los receptores de glutamato se dividen generalmente en dos categorías: "receptores ionotrópicos que tienen una estructura de canal iónico" y "receptores metabotrópicos acoplados a proteína G". Adicionalmente, los receptores de glutamato ionotrópicos se dividen en tres grupos: receptores NMDA, α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA) y de kainato (Documento No Relacionado con Patentes 1), mientras que los receptores metabotrópicos de glutamato se dividen en ocho Grupos, mGluR1 a mGluR8 (Documentos No Relacionados con Patentes 2 y 3). Los receptores metabotrópicos de glutamato del Grupo 2 existen en las presinapsis del sistema nervioso glutamatérgico y funcionan como autorreceptores, suprimiendo así la liberación excesiva de ácido glutámico (Documentos No Relacionados con Patentes 4 y 5). Puesto que el sistema nervioso glutamatérgico está implicado en diversas funciones neuropsiquiátricas, se infiere que los compuestos que actúan sobre los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2 pueden ser eficaces para el tratamiento o prevención de enfermedades neuropsiquiátricas agudas y crónicas y enfermedades neurológicas.

Como agonista de receptor de glutamato metabotrópico del grupo 2, se describe el ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (Documento de Patente 1). Los valores de CE_{50} para la actividad agonística son 29,4 nM y 45,4 nM para mGluR2 y mGluR3, respectivamente, y se ha confirmado que el agonista tiene el efecto de suprimir la hiperactividad provocada por la fenciclidina en rata modelo de esquizofrenia, con un valor de DE_{50} de 5,1 mg/kg. También se ha confirmado que el agonista tiene el efecto de suprimir el comportamiento de movimiento estereotípido de cabeza inducido por fenciclidina y la respuesta de evitación condicionada, que son modelos de esquizofrenia (Documentos No Relacionados con Patentes 6 y 7).

Sin embargo, la capacidad de absorción oral del ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1,0]hexano-2,6-dicarboxílico es escasa en monos. Esto sugiere la posibilidad de que la capacidad de absorción oral también pueda ser escasa en los seres humanos.

Existen principalmente dos enfoques para mejorar la capacidad de absorción de la mucosa (p.ej., capacidad de absorción oral) de los compuestos. Uno es un método que consiste en cambiar sus propias estructuras químicas y el otro es un método que consiste en diseñar un medio de formulación sin cambiar sus estructuras químicas. El primer método abarca el anclaje de un pequeño grupo modificador tal como un grupo alquilo o un grupo acilo a un sustituyente reactivo tal como un grupo hidroxilo o un grupo amino de compuestos para formarlos en profármacos.

Los compuestos preferidos como los profármacos antes mencionados son compuestos que existen de forma estable en forma de profármaco antes de la absorción, presentan una absorción mejorada después de ser formados en profármacos y se convierten en compuesto parental químicamente o enzimáticamente y rápidamente en el intestino delgado, el hígado y/o después de la absorción.

Sin embargo, es difícil desarrollar profármacos ideales que satisfagan todas las condiciones antes mencionadas. Por ejemplo, los derivados profármaco que tienen un enlace éster pueden ser más propensos a ser hidrolizados, lo que puede tener una gran influencia sobre la estabilidad química antes de la absorción. En cuanto a los derivados

profármaco que tienen un enlace amida, un gran cambio de las propiedades físicas de los compuestos puede tener una gran influencia en la capacidad de absorción de la mucosa, tal como la capacidad de absorción oral. Adicionalmente, es menos probable que un enlace amida sea hidrolizado, lo que puede tener una gran influencia sobre la biotransformación de compuestos en compuestos originales y sobre las concentraciones en plasma.

5 Además, es difícil predecir los perfiles Farmacocinéticos de los profármacos debido a que las enzimas que controlan la biotransformación de los profármacos en compuestos parentales son específicas de sustrato y particularmente, por ejemplo, el impedimento estérico de un sustituyente insertado para la formación de profármacos evita la reacción de las enzimas. Por estas razones, no es fácil aumentar las concentraciones plasmáticas de los compuestos parentales estimando posibles mejoras en la capacidad de absorción de las mucosas (p.ej., capacidad de absorción oral) de profármacos y su transformación en los compuestos parentales.

10 De hecho, el Documento de Patente 1 proporciona descripciones generales de los profármacos del ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, pero no hay revelaciones concretas sobre los profármacos. No ha habido ejemplos satisfactorios de formación de profármacos hasta ahora desde 1999, cuando se presentó la solicitud de acuerdo con el documento de patente.

Lista de citas

Documento de patente

20 Documento de patente 1: JP H11-279129 A

Documentos no relacionados con patentes

25 Documento No Relacionado con Patentes 1: Science, 258, 59, 7-603, 1992
 Documento No Relacionado con Patentes 2: J. Neurosci., 13, 1372-1378, 1993
 Documento No Relacionado con Patentes 3: Neuropharmacol., 34, 1-26, 1995
 Documento No Relacionado con Patentes 4: Neuropharmacol., 40, 20-27, 2001
 Documento No Relacionado con Patentes 5: EUR. J. Pharmacol., 356, 149-157, 1998
 30 Documento No Relacionado con Patentes 6: J. Med. Chem., 43, 4893-4909, 2000
 Documento No Relacionado con Patentes 7: Life Science, 73, 1721-1728, 2003

Compendio de la invención

Problema técnico

Un objetivo de la presente invención es proporcionar profármacos que aumenten la capacidad de absorción de la mucosa (p.ej., la capacidad de absorción oral) del compuesto parental que actúa sobre los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2 y que aumentan la exposición in vivo del compuesto parental, sirviendo como agentes para el tratamiento o prevención de afecciones en las que se dice que están implicados los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2, tales como esquizofrenia, trastorno de ansiedad y sus afecciones relacionadas, depresión, trastorno bipolar, epilepsia, trastornos del desarrollo, trastornos del sueño y otras afecciones neuropsiquiátricas y dependencia de drogas, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento asociados con rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiencia cerebral, trastornos de la médula espinal, cefalopatía y otras afecciones neurológicas.

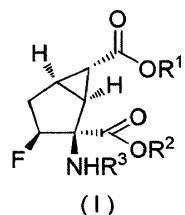
Solución al problema

Los autores de la presente invención llevaron a cabo estudios extensivos e intensivos sobre profármacos de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico que es el compuesto parental que actúa sobre los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2 y, como resultado, los autores de la presente invención han encontrado que algunos tipos de derivados que sirven como profármacos mejoran la capacidad de absorción de la mucosa, tal como la capacidad de absorción oral y aumentan la exposición in vivo del compuesto parental. Este hallazgo ha llevado a la consecución de la presente invención.

55 La presente invención se describe a continuación en detalle. A continuación se describen realizaciones de la presente invención (en lo sucesivo, los compuestos de las realizaciones se denominan "compuestos de la invención").

60 (1) Un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula 1]

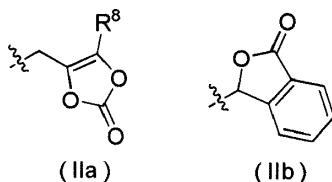


(1)

[en donde R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, la fórmula -(CR⁴R⁴)_n-O-CO-R⁵ o -(CR⁶R⁶)_n-O-CO-O-R⁷, o la siguiente fórmula (IIa) o (IIb):

5

[Fórmula 2]

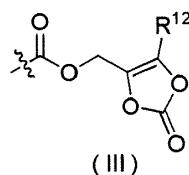


(IIa) (IIb)

R^3 es un átomo de hidrógeno, la fórmula -(AA)_n-H, -CO-O-(CR⁹R⁹)-O-CO-R¹⁰ o -CO-O-(CR⁹R⁹)-O-CO-O-R¹¹, o la siguiente fórmula (III):

10

[Fórmula 3]



en donde R^4 y $R^{4'}$, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

15 R^5 es un grupo alquilo C1-C10, un grupo cicloalquilo C3-C8, (estando el grupo cicloalquilo C3-C8 sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo C1-C6), un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6), o un grupo fenilo (estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C1-C6);

20 R⁶ y R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

25 R⁷ es un grupo alquilo C1-C10, un grupo cicloalquilo C3-C8, (estando el grupo cicloalquilo C3-C8 sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo C1-C6), un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6), o un grupo arilo (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C1-C6);

R⁸ es un grupo alquilo C1-C6 o un grupo fenilo;
R⁹ y R^{9'}, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

30 C6;
R¹⁰ es un grupo alquilo C1-C10, un grupo cicloalquilo C3-C8, (estando el grupo cicloalquilo C3-C8 sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo C1-C6), un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6), o un grupo fenilo (estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C1-C6);
11

35 R¹¹ es un grupo alquilo C1-C10, un grupo cicloalquilo C3-C8, (estando el grupo cicloalquilo C3-C8 sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo C1-C6), un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6), o un grupo arilo (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C1-C6);

40 R¹² es un grupo alquilo C1-C6 o un grupo fenilo;
AA es una triada de aminoácidos.

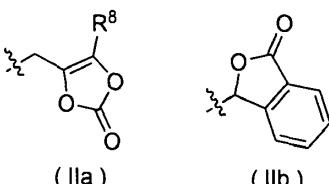
AA es un grupo aminoacilo; y n es un número entero de 1 a 3.

siempre que se excluya un compuesto en el que R¹, R² y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(2) El compuesto de acuerdo con el apartado (1), en donde, en la fórmula (I), R³ es un átomo de hidrógeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 (3) El compuesto de acuerdo con el apartado (2), en donde, en la fórmula (I), R¹ es la fórmula -(CR⁴R^{4'})-O-CO-R⁵ (en donde R⁴, R^{4'} y R⁵ se definen como en el apartado (1)) o -(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷ (en donde R⁶, R^{6'} y R⁷ se definen como en el apartado (1)) o la siguiente fórmula (IIa) o (IIb):

[Fórmula 4]



10 en donde R⁸ se define como en el apartado (1), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(4) El compuesto de acuerdo con el apartado (3), en donde, en la fórmula (I), R¹ es la fórmula -(CR⁴R^{4'})-O-CO-R⁵ (en donde R⁴, R^{4'} y R⁵ se definen como en el apartado (1)) o -(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷ (en donde R⁶, R^{6'} y R⁷ se definen como en el apartado (1)), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 (5) El compuesto de acuerdo con el apartado (4), en donde, en la fórmula (I), R¹ es la fórmula -(CR⁴R^{4'})-O-CO-R⁵ o

-(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷, en donde R⁵ es un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo); R⁷ es un grupo cicloalquilo C3-C8, sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6 o es un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6); y R⁴, R^{4'}, R⁶ y R^{6'} se definen como en el apartado (1), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 (6) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (2) a (5), en donde, en la fórmula (I), R² es un átomo de hidrógeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 (7) El compuesto de acuerdo con el apartado (1), en donde, en la fórmula (I), R¹ y R² son cada uno un átomo de hidrógeno; R³ es la fórmula -(AA)n-H, en donde AA es un grupo aminoacilo y n es 1 o 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 (8) El compuesto de acuerdo con el apartado (7), en donde, en la fórmula (I), R³ es la fórmula -(AA)n-H, en donde AA es un grupo aminoacilo derivado de un aminoácido natural y n es 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(9) El compuesto de acuerdo con el apartado (1) que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

35 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6(((adamantano-1-carbonil)oxi)metoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-

40 metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-((3,5-dimetiladamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((octanoiloxi)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((benzoiloxi)metoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

ácidoo (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

ácidoo (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-((ciclooctiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-

45 fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

ácidoo (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-

50 fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

ácidoo (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((4,4-dimetilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-

fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

ácidoo (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-((adamantan-1-iloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-

55 fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

ácidoo (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,

éster de 6-(3-ftalidilo) de ácidoo (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,

ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 5 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-aminoacetamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilbutanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 10 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-diaminohexanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilpentanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 15 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamida)propanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-3-fenilpropanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 20 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 (11) El compuesto de acuerdo con el apartado (1) que es ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((adamantano-1-carbonil)oxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 25 (11) El compuesto de acuerdo con el apartado (1) que es ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 (12) El compuesto de acuerdo con el apartado (1) que es ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 30 (13) El compuesto de acuerdo con el apartado (1) que es ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 (14) El compuesto de acuerdo con el apartado (1) que es ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 35 (15) El compuesto de acuerdo con el apartado (1) que es ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((R)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 (16) El compuesto de acuerdo con el apartado (1) que es ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 40 (17) Un fármaco que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (8) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 (18) Un fármaco que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la prevención o tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno de ansiedad y sus afecciones relacionadas, depresión, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento asociados con rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiencia cerebral, trastornos de la médula espinal,cefalopatía y otras afecciones neurológicas.

50 Efectos ventajosos de la invención

Un profármaco de aminoácido que contiene flúor de la presente invención aumenta la capacidad de absorción de la mucosa tal como la capacidad de absorción oral y se convierte en ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico, que es el compuesto parental, rápidamente después de la absorción. El compuesto parental exhibe afinidad por los receptores metabotrópicos de glutamato y tiene un efecto agonístico.

55 Descripción de las realizaciones

Las realizaciones para llevar a cabo la presente invención se describen específicamente a continuación.

60 Los significados de los términos y frases utilizados en la presente memoria son los siguientes:

El "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El "grupo alquilo C₁-C₆" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, y los ejemplos incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo y neoheptilo.

- 5 El "grupo alquilo C₁-C₁₀" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a diez átomos de carbono, y los ejemplos incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, Isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, neohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-deciilo.
- 10 El "grupo cicloalquilo C₃-C₈" significa un grupo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

15 El "grupo arilo" significa un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico, y los ejemplos incluyen grupos tales como fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

- 15 El "grupo aminoacilo" significa un grupo aminoacilo derivado de aminoácidos naturales o no naturales. El "aminoácido natural" puede ser alanina, arginina, asparragina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina, y cada uno de estos aminoácidos naturales excepto la glicina tiene un estereoisómero L. El "aminoácido no natural" puede ser un estereoisómero D de los "aminoácidos naturales" anteriormente mencionados y otros ejemplos incluyen β-alanina, ácido aminobutírico, ácido β-aminobutírico, ácido γ-aminobutírico, hidroxiprolina, sarcosina y fenilglicina.

- 25 La "sal farmacéuticamente aceptable" a la que se hace referencia en la presente memoria comprende sales con ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido nítrico; sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido mállico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido glucónico, ácido galactárico, ácido glucoheptonico, ácido glicólico, ácido glutámico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico y ácido naftaleno-2-sulfónico; sales con uno o más iones metálicos tales como ión de litio, ión de sodio, ión de potasio, ión de calcio, ión de magnesio, ión de zinc e ión de aluminio; y sales con amoniaco o aminas tales como arginina, lisina, piperazina, colina, dietilamina, 4-fenilciclohexilamina, 2-aminoetanol y benzatina. Estas sales se pueden obtener por conversión de formas libres de una manera convencional.

- 35 Las realizaciones preferidas de Compuestos de la Invención son las siguientes:

En los compuestos, cuando R³ es un átomo de hidrógeno, R¹ es preferiblemente la fórmula -(CR⁴R⁴)-O-CO-R⁵ o -(CR⁶R⁶)-O-CO-O-R⁷ o la fórmula (IIa), más preferiblemente la fórmula -(CR⁶R⁶)-O-CO-O-R⁷ o la fórmula (IIa). Cuando R³ es un átomo de hidrógeno, R² es preferiblemente la fórmula -(CR⁶R⁶)-O-CO-O-R⁷ o la fórmula (IIa).

- 40 Cuando R² y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno, R¹ es preferiblemente la fórmula -(CR⁴R⁴)-O-CO-R⁵ o -(CR⁶R⁶)-O-CO-O-R⁷ o la fórmula (IIa) o (IIb), más preferiblemente la fórmula -(CR⁴R⁴)-O-CO-R⁵ o -(CR⁶R⁶)-O-CO-O-R⁷.

- 45 Cuando R¹ y R³ son cada uno un átomo de hidrógeno, R² es preferiblemente la fórmula -(CR⁶R⁶)-O-CO-O-R⁷ o la fórmula (IIa).

R⁴ es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

- 50 R⁴ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

- 55 R⁵ es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₁₀, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, (estando el grupo cicloalquilo C₃-C₈ sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo C₁-C₆), un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁-C₆) o un grupo fenilo (estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁-C₆), más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₁₀, un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C₁-C₆) o un grupo fenilo, aún más preferiblemente un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos metilo).

- 60 R⁶ es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R⁶ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

R⁷ es preferiblemente un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C8, (estando el grupo cicloalquilo C3-C8 sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo C1-C6) o un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6), más preferiblemente un grupo cicloalquilo C3-C8, sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6, o un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6).

5 R⁸ es preferiblemente un grupo alquilo C1-C6.

10 Cuando R¹ y R² son cada uno un átomo de hidrógeno, R³ es preferiblemente la fórmula -(AA)n-H.

10 AA es preferiblemente un grupo aminoacilo derivado de aminoácidos naturales.

N es preferiblemente 1 ó 2, más preferiblemente 1.

15 Los ejemplos preferidos de los Compuestos de la Invención incluyen los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

20 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantano-1-carbonil)oxi)metoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-((3,5-dimetiladamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((octanoiloxi)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3 S,5R,6S)-2-amino-6-(((benzoiloxi)metoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((1-((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((1-((ciclooctiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((4,4-dimetilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,6R,6S)-6-(((adamantan-1-iloxi)carbonil)oxi)metoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-((adamantan-1-iloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 40 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 6-(3-ftalidil) éster de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 45 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-aminoacetamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilbutanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 50 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-diaminohexanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilpentanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamida)propanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,6R,6S)-2-((S)-2-amino-3-fenilpropanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 55 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((R)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico, y
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico.

60 Cuando los Compuestos de la Invención forman hidratos o solvatos, tales hidratos y solvatos también se incluyen en el alcance de la presente invención. Las sales farmacéuticamente aceptables de los hidratos o solvatos de los Compuestos de la Invención también se incluyen en el alcance de la invención.

Los Compuestos de la Invención abarcan todas las formas tales como enantiómeros, diastereómeros, compuestos en equilibrio, mezclas de los mismos en cualquier proporción y racematos.

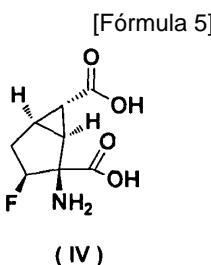
5 Los Compuestos de la Invención también abarcan aquellos en los que uno o más átomos de hidrógeno, átomos de carbono, átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de flúor han sido sustituidos por sus radioisótopos o isótopos estables. Estos compuestos marcados son útiles, por ejemplo, en estudios de metabolismo y farmacocinética, o análisis biológicos en los que se usan como ligandos de receptor.

10 Los Compuestos de la Invención pueden combinarse con uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para formular preparaciones farmacéuticas. Algunos ejemplos de los portadores, excipientes y diluyentes incluyen agua, lactosa, dextrosa, fructosa, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicol, propilenglicol, almidón, goma, gelatina, alginato, silicato cálcico, fosfato cálcico, celulosa, jarabe de agua, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, parahidroxibenzoatos de alquilo, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, glicerina y diversos aceites tales como aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de soja.

15 20 25 Después de ser mezclados con tales portadores, excipientes o diluyentes y, según sea necesario, aditivos comunes tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, reguladores de pH o solubilizantes, los Compuestos de la Invención pueden formularse mediante técnicas farmacéuticas comunes en fármacos orales o parenterales, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, ungüentos, inyectables o parches cutáneos, y especialmente formulados en forma de profármacos del agonista metabotrópico del receptor de glutamato del grupo 2.

25 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a pacientes adultos en una cantidad de 0,01 a 500 mg como una dosis única o en dosis divididas al día, pero se prefiere la administración oral en términos de medicación fácil y eficacia del fármaco. Esta dosis se puede aumentar o disminuir según sea apropiado para el tipo de enfermedad a tratar, la edad, el peso corporal y el síntoma de los pacientes, etc.

30 Los Compuestos de la Invención (I) no influyen en los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2. Sin embargo, cada uno de los Compuestos de la Invención (I) es hidrolizado in vivo enzimáticamente o químicamente para proporcionar el Compuesto (IV) que tiene una acción fuerte sobre los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2. Por consiguiente, los Compuestos de la Invención realizan funciones como fármacos que actúan sobre los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2.



35 Es decir, los Compuestos de la Invención actúan como profármacos que aumentan la capacidad de absorción de la mucosa (p.ej., la capacidad de absorción oral) del compuesto parental (IV) que actúa sobre los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2 y que aumentan la exposición in vivo del compuesto parental, sirviendo como agentes para el tratamiento o prevención de afecciones en las que se dice que están implicados los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2, tales como esquizofrenia, trastorno de ansiedad y sus afecciones relacionadas, depresión, trastorno bipolar, epilepsia, trastornos del desarrollo, trastornos del sueño y otras afecciones neuropsiquiátricas y dependencia de drogas, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento asociados con rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiencia cerebral, trastornos de la médula espinal,cefalopatía y otras afecciones neurológicas.

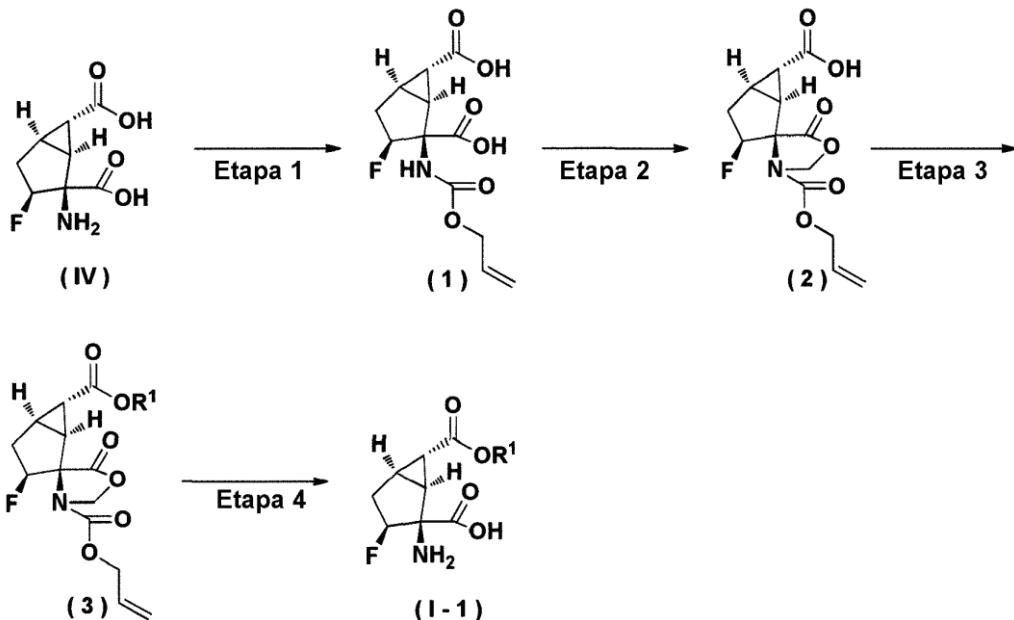
40 45 50 Los procedimientos de producción representativos para los Compuestos de Invención (I) se representan mediante los Esquemas 1 a 7 mostrados a continuación. Los siguientes procedimientos son ejemplos de procedimientos de producción para Compuestos de la Invención. En los siguientes ejemplos de procedimientos, los compuestos pueden formar sales que no interfieren en la reacción.

Se puede producir un Compuesto de la Invención representado por la fórmula (I-1) por medio del procedimiento sintético representado por el Esquema 1.

Esquema 1

[Fórmula VI]

<Esquema 1>



en donde R¹ se define como antes.

- 5 Etapa 1: El compuesto (IV) se puede convertir en el Compuesto (1) mediante protección común del grupo amino del Compuesto (IV) con un grupo aliloxicarbonilo (véase Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley & Sons, Inc.). Esta conversión se puede, por ejemplo, mediante reacción con cloroformiato de alilo en un disolvente inerte tal como un disolvente hidrocarbonado (p.ej., benceno, tolueno, hexano), un disolvente halogenado (p.ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), un éter disolvente (p.ej., tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano), una amida (por ejemplo N, N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona), dimetilsulfóxido, agua o cualquier mezcla de los mismos, en presencia o ausencia de una base orgánica (p.ej., trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di-t-butilpiridina) o una base inorgánica (p.ej., carbonato de potasio, bicarbonato de sodio).
- 10 15 Etapa 2: El Compuesto (1) se puede convertir en Compuesto (2), por ejemplo, a través de reacción utilizando un catalizador ácido tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido oxálico con o sin un deshidratador tal como un separador de agua Dean-Stark, en un disolvente inerte tal como un disolvente hidrocarbonado (p.ej., benceno, tolueno, hexano), un disolvente halogenado (p.ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), un éter disolvente (p.ej., tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano) o cualquier mezcla de los mismos, en presencia de un aldehído tal como paraformaldehído.
- 20 Etapa 3: El compuesto (2) se puede convertir en Compuesto (3) a través de reacción con un compuesto de fórmula L-R¹ (en donde L es un grupo eliminable tal como un átomo de halógeno, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo) en presencia o ausencia de un activador adecuado tal como yoduro de sodio, en un disolvente inerte tal como un disolvente hidrocarbonado (p.ej., benceno, tolueno, hexano, ciclohexano), un disolvente halogenado (p.ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), un éter disolvente (p.ej., tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano), una amida (p.ej., N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona), dimetilsulfóxido o cualquier mezcla de los mismos, en presencia de una base inorgánica (p.ej., hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio), una amida metálica (p.ej., bis(trimetilsilil)amiduro de litio, diisopropilamiduro de litio, amiduro de sodio), una base orgánica (p.ej., trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di-t-butilpiridina) o una base (p.ej., t-butóxido de potasio). Preferiblemente, el Compuesto (2) se puede convertir en el Compuesto (3) mediante reacción con un compuesto de fórmula Cl-R¹ o Br-R¹ en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato de potasio y yoduro de sodio a temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 1 día. Alternativamente, el Compuesto (2) se puede convertir en el Compuesto (3) mediante reacción con un compuesto de fórmula Cl-R¹ o Br-R¹ en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato de cesio a temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 1 día.
- 25 30 35 Etapa 4: El compuesto (3) se puede convertir en el Compuesto (I-1), un Compuesto de la Invención, mediante la

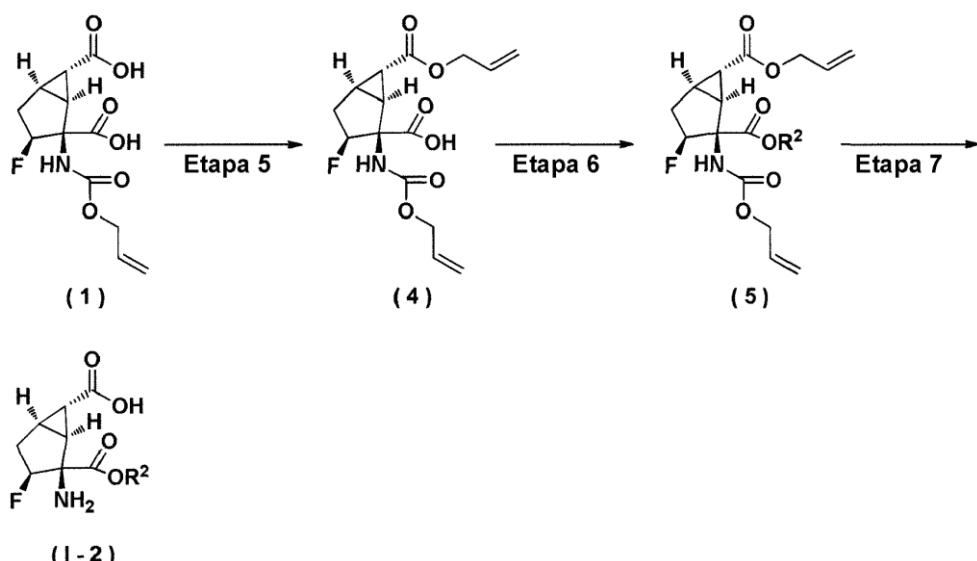
desprotección común del grupo amino del Compuesto (3) (véase Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley & Sons, Inc.). Esta conversión puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la desprotección del radical de α -aminoácido en presencia de un catalizador de paladio de valencia cero tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y un reactivo de regeneración para catalizador metálico, tal como ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, por ejemplo, en un disolvente inerte tal como un disolvente hidrocarbonado (p.ej., benceno, tolueno, hexano), un disolvente halogenado (p.ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), un éter disolvente (p.ej., tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano) o cualquier mezcla de los mismos. Preferiblemente, el Compuesto (3) se puede convertir en el Compuesto (I-1) de la Invención a través de reacción realizada en cloroformo en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico a temperatura ambiente a 50°C durante 2 a 8 horas.

Se puede producir un Compuesto de la Invención representado por la fórmula (I-2) por medio del procedimiento sintético representado por el Esquema 2.

15 Esquema 2

[Fórmula 7]

<Esquema 2>



en donde R² se define como antes.

20 Etapa 5: El compuesto (1) se puede convertir en el compuesto (4) a través de esterificación común de un grupo carboxilo del compuesto (1) con alcohol alílico controlando del tiempo y/o temperatura de reacción (véase Comprehensive Organic Transformations, segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc.). Esta esterificación es, por ejemplo, una reacción realizada en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base, tal como condensación utilizando un agente condensante tal como O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), N,N'-diciohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloruro de 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC-HCl), difenilfosforilazida (DPPA) o carbonildiimidazol (CDI), condensación con un anhídrido de ácido mixto utilizando cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, cloruro de trimetilacetilo, etc., o condensación con un haluro de ácido utilizando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, etc. En la esterificación utilizando un agente condensante, se puede utilizar un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOEt) o hidroxisuccinimida (HOSu) según sea necesario. Preferiblemente, el Compuesto (1) se puede convertir en el Compuesto (4) mediante reacción con 1 a 1,5 equivalentes de alcohol alílico en cloroformo en presencia de diisopropiletilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina e hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC-HCl) a temperatura ambiente durante 1 a 4 días.

35 Etapa 6: El compuesto (4) se puede convertir en el Compuesto (5) de la misma manera que en la Etapa 3. Preferiblemente, el Compuesto (4) se puede convertir en el Compuesto (5) por medio de reacción con un compuesto de fórmula Cl-R² o Br-R² en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato de potasio y yoduro de sodio a temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 1 día. Alternativamente, el Compuesto (4) se puede convertir en el

Compuesto (5) mediante reacción con un compuesto de fórmula Cl-R² o Br-R² en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato de cesio a temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 1 día.

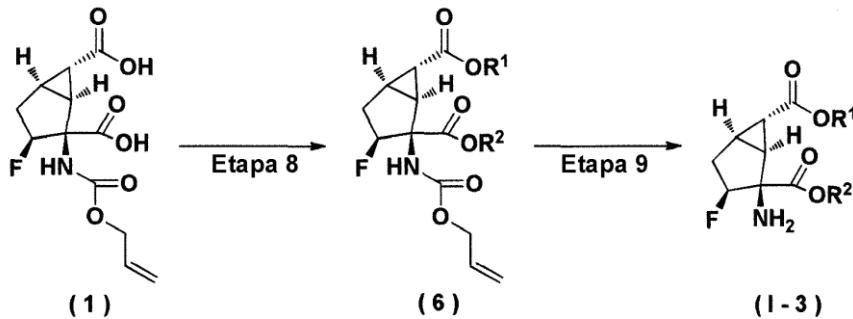
- 5 Etapa 7: El Compuesto (5) se puede convertir en el Compuesto (I-2), un Compuesto de la Invención, a través de la desprotección de los grupos protectores para el grupo amino y el grupo carboxilo en la posición 6, respectivamente, de la misma manera que en la Etapa 4. Preferiblemente, el Compuesto (5) se puede convertir en el Compuesto de la Invención (I-2) a través de la reacción realizada en cloroformo en presencia de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico a temperatura ambiente a 50°C durante 2 a 8 horas.

10 Se puede producir un Compuesto de la Invención representado por la fórmula (I-3) por medio del procedimiento de síntesis representado por el Esquema 3.

Esquema 3

[Fórmula 8]

<Esquema 3>



en donde $R^1 = R^2$ y R^1 y R^2 se definen como antes.

- 20 Etapa 8: El compuesto (1) se puede convertir en el Compuesto (6) de la misma manera que en la Etapa 3. Preferiblemente, el Compuesto (1) se puede convertir en el Compuesto (6) mediante reacción con un compuesto de fórmula Cl-R¹ o Br-R¹ en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato de potasio y yoduro de sodio a temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 1 día. Alternativamente, el Compuesto (1) se puede convertir en el Compuesto (6) mediante reacción con un compuesto de fórmula Cl-R¹ o Br-R¹ en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato de cesio a temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 1 día.

25 Etapa 9: El compuesto (6) se puede convertir en el Compuesto (I-3), un Compuesto de la Invención, a través de desprotección del grupo protector del grupo amino de la misma manera que en la Etapa 4. Preferiblemente, el Compuesto (6) se puede convertir en el Compuesto de la Invención (I-3) a través de reacción realizada en cloroformo en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico a temperatura ambiente a 50°C durante 2 a 8 horas.

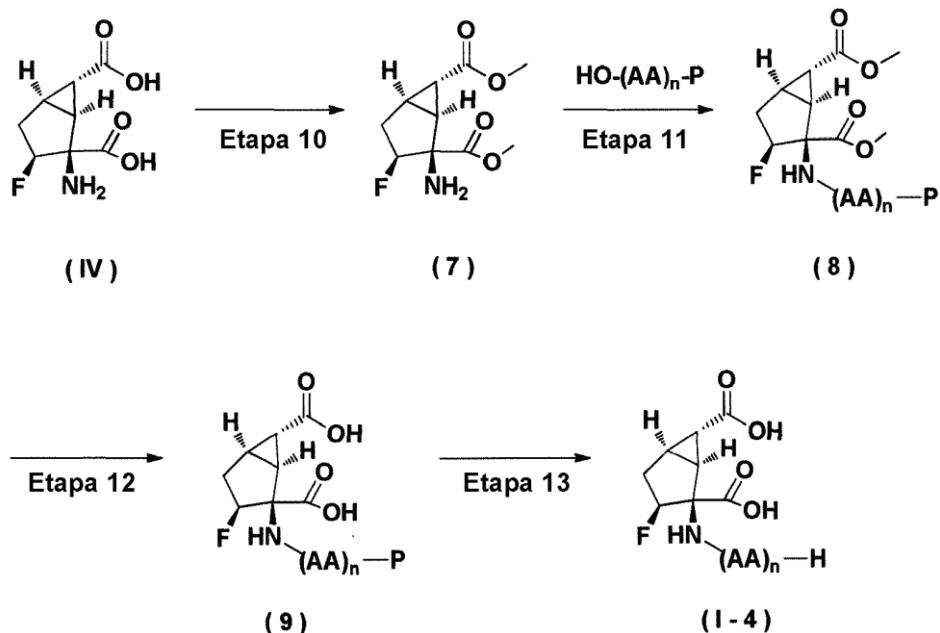
30

Se puede producir un Compuesto de la Invención representado por la fórmula (I-4) por medio del procedimiento de síntesis representado por el Esquema 4.

35 Esquema 4

[Fórmula 9]

<Esquema 4>

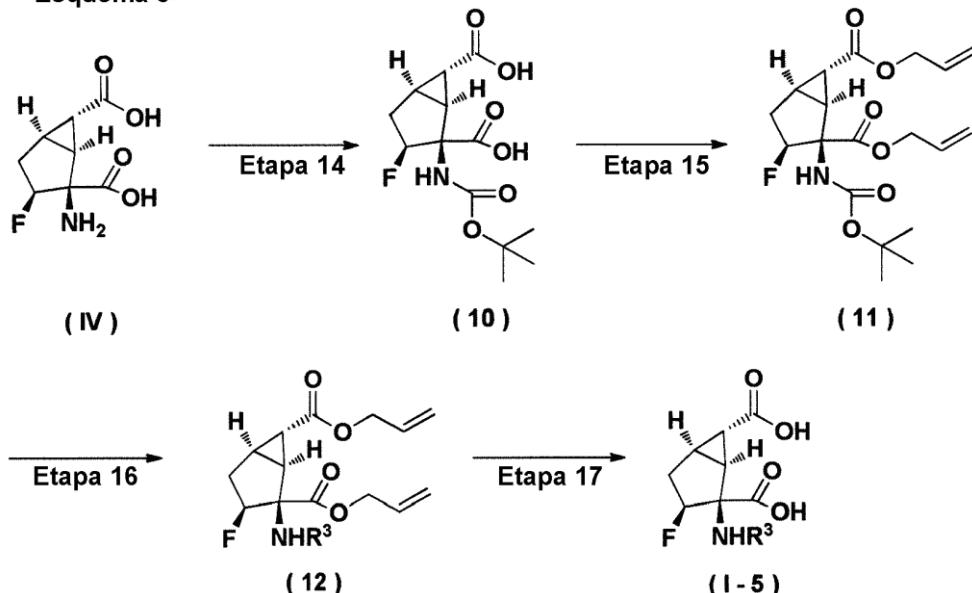


en donde AA y n se definen como antes y P es un grupo protector para el grupo amino.

- 5 Etapa 10: El compuesto (IV) se puede convertir en el Compuesto (7) a través de esterificación común de los grupos carboxilo del Compuesto (IV) (véase Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley & Sons, Inc.). Preferiblemente, el Compuesto (IV) se puede convertir en el Compuesto (7) a través de la reacción realizada en una solución metanólica que contiene 5 a 10% de cloruro de hidrógeno de temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 3 días.
- 10 Etapa 11: El compuesto (7) se puede convertir en el Compuesto (8) mediante la amidación común del grupo amino del Compuesto (7). Esta amidación es, por ejemplo, una reacción realizada en un disolvente inerte en presencia o ausencia de una base, tal como condensación utilizando un agente condensante tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC\HCl), difenilfosforilazida (DPPA) o carbonildiimidazol (CDI), condensación con un anhídrido de ácido mixto utilizando cloroformato de etilo, cloroformato de isobutilo, cloruro de trimetilacetilo, etc., o condensación con un haluro de ácido utilizando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, etc. En la amidación en la que se utiliza un agente condensante, se puede utilizar un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOEt) o hidroxisuccinimida (HOSu) según sea necesario. Preferiblemente, el Compuesto (7) se puede convertir en el Compuesto (8) a través de la reacción realizada en cloroformo en presencia de N-metilmorfolina, cloroformato de isobutilo y el compuesto $\text{HO-(AA)}_n-\text{P}$ de -40°C a 60°C durante 20 minutos a 1 día.
- 15 Etapa 12: El compuesto (8) se puede convertir en el Compuesto (9) a través de la hidrólisis común de los ésteres metílicos del Compuesto (8) en ácidos carboxílicos (véase T. W. Greene, P.G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"). Preferiblemente, el Compuesto (8) se puede convertir en el Compuesto (9) a través de la reacción realizada en tetrahidrofurano y una solución acuosa de hidróxido de sodio de 0,1 a 10 moles/L de -10°C a 40°C durante 2 horas a 2 días.
- 20 Etapa 13: El compuesto (9) se puede convertir en el Compuesto (I-4), un Compuesto de la Invención, a través de desprotección común del grupo protector del grupo amino del Compuesto (9) para eliminar el grupo protector (véase Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley & Sons, Inc.).
- 25 Se puede producir un Compuesto de la Invención representado por la fórmula (I-5) por medio del procedimiento de síntesis representado por el Esquema 5.
- 30
- 35

[Fórmula 10]

<Esquema 5>



en donde R^3 es una estructura de fórmula $-\text{CO-O-(CR}^9\text{R}^{9'}\text{)-O-CO-R}^{10}$ o $-\text{CO-O-(CR}^9\text{R}^{9'}\text{)-O-CO-O-R}^{11}$ o la fórmula (III), y R^9 , $\text{R}^{9'}$, R^{10} , R^{11} y la fórmula (III) se definen como antes.

- 5 Etapa 14: El compuesto (IV) se puede convertir en el Compuesto (10) de la misma manera que en la Etapa 1. Preferiblemente, el Compuesto (IV) se puede convertir en el Compuesto (10) a través de reacción con 1 a 5 equivalentes de di-terc-butoxicarbonilo (BoC_2O) en 1,4-dioxano en presencia de una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L a temperatura ambiente durante 6 horas a 5 días.
- 10 Etapa 15: El compuesto (10) se puede convertir en el Compuesto (11) a través de reacción de los grupos carboxilo del Compuesto (10) de la misma manera que en la Etapa 5. Preferiblemente, el Compuesto (10) se puede convertir en Compuesto (11) mediante reacción con 2 a 5 equivalentes de bromuro de alilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato de potasio y bromuro de alilo de 0 a 80°C durante 2 horas a 2 días.
- 15 Etapa 16: El compuesto (11) se puede convertir en el Compuesto (12) a través de desprotección del grupo amino del Compuesto (11) y protección posterior con un grupo acilo de la misma manera que en la Etapa 14 (véase Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta Edición, John Wiley & Sons, Inc.). Preferiblemente, el Compuesto (11) se puede convertir en el Compuesto (12) a través de la reacción llevada a cabo en una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo de 1 a 4 mol/L de -20°C a 40°C durante 30 minutos a 1 día para eliminar el terc-butoxicarbonilo y reacción subsiguiente con dióxido de carbono y el compuesto LR^3 en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato de cesio de -20°C a 60°C durante 1 hora a 1 día. Alternativamente, el Compuesto (11) se puede convertir en el Compuesto (12) a través de la reacción realizada en una solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo de 1 a 4 mol/L de -20°C a 40°C durante 30 minutos a 1 día para eliminar el terc-butoxicarbonilo y reacción subsiguiente con el compuesto HO-(IIa) en cloroformo en presencia de N,N-diisopropiletilamina y trifosgeno de -10°C a 40°C durante 1 hora a 1 día.
- 20 Etapa 17: El compuesto (12) se puede convertir en el Compuesto (I-5), un Compuesto de la Invención, a través de desprotección de los grupos protectores para los grupos carboxilo en las posiciones 2 y 6, respectivamente, de la misma manera que en la Etapa 4. Preferiblemente, el Compuesto (12) se puede convertir en el Compuesto de la Invención (I-5) a través de reacción realizada en cloroformo en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico de temperatura ambiente a 50°C durante 2 a 8 horas.
- 25 Se puede producir un Compuesto de la Invención representado por la fórmula (I-6) por medio del procedimiento de síntesis representado por el Esquema 6.

Esquema 6

[Fórmula 11]

<Esquema 6>



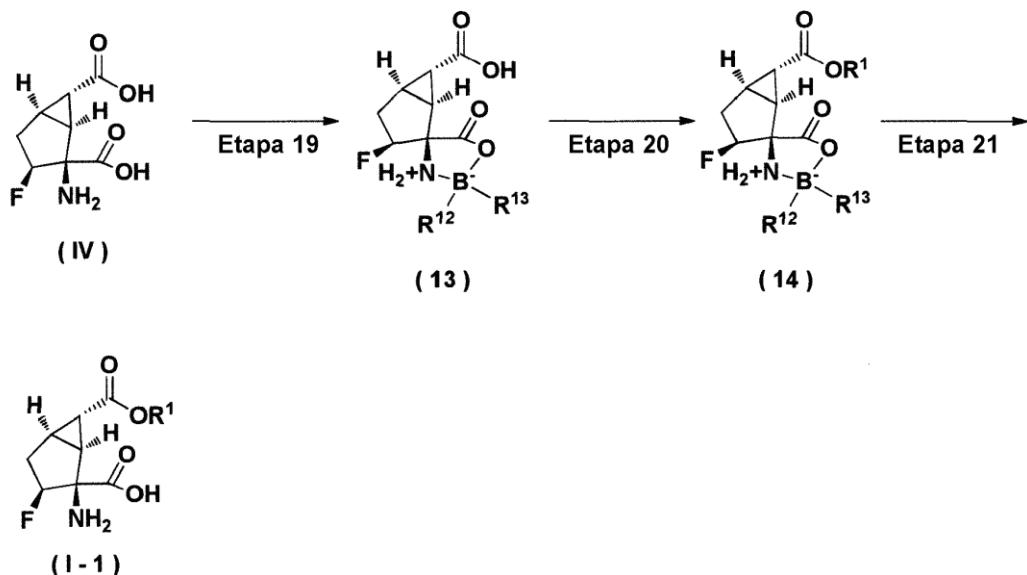
en donde R^1 se define como antes; R^3 es una estructura de fórmula $-CO-O-(CR^9R^{9'})-O-COR^{10}$ o $-CO-O-(CR^9R^{9'})-O-CO-O-R^1$ o la fórmula (III); y R^9 , $R^{9'}$, R^{10} , R^{11} y la fórmula (III) se definen como antes.

5 Etapa 18: El compuesto (I-1) se puede convertir en el Compuesto de la Invención (I-6) de la misma manera que en la
Etapa 14. Preferiblemente, el Compuesto (I-1) se puede convertir en el Compuesto de la Invención (I-6) a través de
reacción con dióxido de carbono y un compuesto de fórmula $L-(CR^9R^9)-O-CO-R^{10}$ o $L-(CR^9R^9)-O-CO-O-R^{11}$ (en
cada fórmula, L es el grupo eliminable antes mencionado) en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato de
cesio de -20°C a 60°C durante 1 hora a 1 día. Alternativamente, el Compuesto (I-1) se puede convertir en el
Compuesto de la Invención (I-6) a través de reacción con el compuesto HO- (IIa) en cloroformo en presencia de N,N-
diisopropiletilamina y trifosgeno de -10°C a 40°C durante 1 hora a 1 día.

Esquema 7

[Fórmula 12]

<Esquema 7>



en donde R¹ se define como antes y R¹² y R¹³, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo arilo o un grupo heteroarilo (estando el grupo arilo o el grupo heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁-C₆), o R¹² y R¹³ se pueden unir con el átomo de boro adyacente para formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros (el anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros está opcionalmente entrecruzado a través de alquileno C₁-C₆ entre dos átomos de carbono diferentes en el anillo).

25 Etapa 19 El compuesto (IV) se puede convertir en el Compuesto (13) a través de la protección común del radical del alfa-aminoácido del Compuesto (IV) con un grupo boro (véase Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta

- edición, John Wiley & Sons, Inc.). Esta conversión puede completar, por ejemplo, mediante reacción con un reactivo de boro tal como trietilborano, tetrafenilborato de sodio, dímero de 9-borabiciclo[3,3,1]nonano o trifluoruro de boro, en un disolvente inerte tal como un disolvente hidrocarbonado (p.ej., benceno, tolueno, hexano), un disolvente halogenado (p.ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), un éter disolvente (p.ej., tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano), una amida (p.ej., N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona), dimetilsulfóxido o cualquier mezcla de los mismos de -20°C a 100°C durante 1 hora a 2 días. Preferiblemente, el Compuesto (IV) se puede convertir en el Compuesto (13) a través de reacción con trietilborano en tetrahidrofurano de 0 a 80°C durante 2 horas a 1 día.
- 5 10 Etapa 20: El compuesto (13) se puede convertir en el Compuesto (14) mediante reacción con un compuesto de fórmula L-R¹ (en donde L es un grupo eliminable tal como un átomo de halógeno, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metanosulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo) en presencia o ausencia de un activador adecuado tal como yoduro de sodio o 18-corona-6, en un disolvente inerte tal como un disolvente hidrocarbonado (p.ej., benceno, tolueno, hexano, ciclohexano), un disolvente halogenado (p.ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), un éter disolvente (p.ej., tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano), una amida (p.ej., N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona), dimetilsulfóxido o cualquier mezcla de los mismos, en presencia de una base inorgánica (p.ej., hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio), una amida metálica (p.ej., bis(trimetilsilil)amiduro de litio, diisopropilamiduro de litio, amiduro de sodio), una base orgánica (p.ej., trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, (N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di-t-butilpiridina) o una base (p.ej., t-butóxido de potasio). Preferiblemente, el Compuesto (13) se puede convertir en el Compuesto (14) mediante reacción con un compuesto de fórmula Cl-R¹ o Br-R¹ en dimetilsulfóxido en presencia de carbonato de potasio y 18-corona-6 a temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 1 día.
- 15 20 Etapa 21: El Compuesto (14) se puede convertir en el Compuesto de la Invención (1-1) a través de la desprotección común del radical de α-aminoácido del Compuesto (14) (véase Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley & Sons, Inc.). Esta conversión puede realizarse, por ejemplo, mediante la desprotección del radical de α-aminoácido en presencia de un reactivo ácido tal como cloruro de hidrógeno, ácido paratoluenosulfónico o ácido bencenosulfónico, por ejemplo, en un disolvente inerte tal como un disolvente hidrocarbonado (p.ej., benceno, tolueno, hexano), un disolvente halogenado (p.ej., diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), un éter disolvente (p.ej., tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano), un éster (p.ej. acetato de etilo, acetato de isopropilo), una amida (p.ej., N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona), dimetilsulfóxido, agua o cualquier mezcla de los mismos. Preferiblemente, el Compuesto (14) se puede convertir en el Compuesto de la Invención (1-1) a través de una reacción realizada en acetato de etilo en presencia de ácido bencenosulfónico o cloruro de hidrógeno de temperatura ambiente a 50°C durante 2 horas a 1 día.
- 30 35 **Ejemplos**
- La presente invención se describe a continuación con más detalle por medio de ejemplos de referencia, ejemplos y ensayos.
- 40 45 Los "cartuchos de gel de sílice" utilizados en la purificación mediante cromatografía en columna en los ejemplos de referencia y los ejemplos son Biotage (marca registrada) SNAPCartridge KP-Sil y SNAPCartridge HP-Sil, que son productos de Biotage. Para la "cromatografía en columna de fase inversa" en la purificación llevada a cabo mediante cromatografía en columna de fase inversa, se utilizó YMC-Actus Triart C18, 5,0 µm, φ30 x 50 mm. Las placas de gel de sílice para TLC utilizadas en la purificación por TLC son placas de gel de sílice 60F254 (Merck).
- 50 55 Los datos del aparato mostrados en los ejemplos se obtuvieron mediante medición con los siguientes aparatos .
- 55 60 Espectro de LCMS: Shimadzu LCMS-IT-TOF, Shimadzu LCMS-2010EV, Micromass Platform LC, Micromass GCT, Agilent 6150, Agilent 1290 Infinity y Agilent 1100
Espectro de RMN: [RMN H¹] 600 MHz: JNM-ECA600 (JEOL Ltd.), 500 MHz: JNM-ECA500 (JEOL Ltd.)
Análisis de estructura de rayos X: R-AXIS RAPID II (Rigaku Corp.)
Punto de fusión: Thermo plus EVO TG 8120 (Rigaku Corp.), que es un analizador térmico diferencial (TG-DTA)
- En los ejemplos, los compuestos se nombraron utilizando ACD/Name (ACD/Labs 12.0, Advanced Chemistry Development Inc.).
- Las abreviaturas mostradas en los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) utilizados en los ejemplos son las siguientes:

s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuarteto, dd: doble doblete, qd: doble cuadruplete, ddd: doble doble doblete, ddt: doble doble triplete, dddd: doble doble doble doblete, m: multiplete, br: ancho, J: constante de acoplamiento, Hz: hertzio, DMSO-d6: dimetilsulfóxido deuterado

Todos los valores de δ se expresan en ppm.

Ejemplo de Referencia 1:

5 Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(etoxicarbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-3-Fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de 3'-alil 6-etilo (Ejemplo de Referencia 1-1)

10 A una suspensión de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico obtenido a continuación en el Ejemplo A-1 (A-1-2, 200 mg) en N,N-dimetilformamida (6 mL), se le añadió carbonato de cesio (261 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió tosilato de etilo (201 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó una vez con agua y una vez con salmuera, secuencialmente, y después la capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 100:0 - 50:50) para proporcionar (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de 3'-alil 6-etilo (Ejemplo de Referencia 1-1, 68 mg) como una masa amorfá incolora.

15 RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,01-5,92(m, 1H), 5,60(d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,37-5,30(m, 1H), 5,29-5,21(m, 2H), 4,77-4,62(m, 3H), 4,20-4,12(m, 2H), 2,62-2,46(m, 2H), 2,37-2,25(m, 1H), 2,22-2,17(m, 1H), 1,27(t, J = 1,0 Hz, 3H)

20 25 MS m/z; 350 ([M + Na]⁺)

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(etoxicarbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (Ejemplo de Referencia 1)

30 El (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de 3'-alil 6-etilo (Ejemplo de Referencia 1-1, 68 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (4) a continuación para proporcionar el compuesto del título (Ejemplo de Referencia 1, 28 mg) en forma de un sólido incoloro.

35 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 4,90-4,72 (m, 1H), 4,12-3,95 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,15-1,82 (m, 4H) 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

35 MS m/z; 232 ([M + H]⁺)

Ejemplo de Referencia 2:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV)

40 (1) (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-2-ciano-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo (Ejemplo de Referencia 2-1)

45 A una solución de (1S, 3S, 5R, 6S)-3-fluoro-2-oxobiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo (folleto del documento WO 2000/37410, 37,17 g) en 8 moles/L de amoníaco-metanol (250 mL), se le añadieron ortotitanato de tetraisopropilo (68,09 g) y cianuro de trimetilsililo (23,03 g) gota a gota secuencialmente mientras se enfriaba sobre hielo. La mezcla se agitó sobre hielo durante 3,5 horas y después se añadió gota a gota una solución acuosa de citrato de disodio al 12,4% (848 g) a la solución de reacción. La mezcla se extrajo dos veces con tolueno (743 mL) y después la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La materia insoluble se recogió mediante filtración y después se lavó con tolueno (186 mL), y la solución que contenía (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-2-ciano-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo (Ejemplo de Referencia 2-1) se utilizó para la siguiente reacción sin concentración y purificación del producto filtrado.

50 RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,84(dd, J = 5,6, 48,0 Hz, 1H), 4,13(qd, J = 7,4, 2,5 Hz, 2H), 2,59-2,49(m, 1H), 2,46-2,45(m, 1H), 2,36(dd, J = 7,6, 15,9 Hz, 1H), 2,09(br s, 1H), 2,02-2,01(m, 1H), 1,81(br s, 2H), 1,27(t, J = 7,4 Hz, 1H).

55 EM m/z; 213 ([M + H]⁺)

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV)

60 La solución obtenida que contenía (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-2-ciano-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (30 mL), ácido acético (30 mL) y ácido clorhídrico al 35% (60 mL) y la mezcla se agitó a una temperatura ambiente de 105°C durante 22 horas. A la solución de reacción, se le añadió carbón activado (3,0 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La materia insoluble se separó mediante filtración y después el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de intercambio aniónico (Dowex 1X8, 0,5 moles/L de ácido acético-

agua) para proporcionar ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV, 25,48 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (500 MHz, D₂O) δ = 5,06 (dd, J = 5,8, 53,2 Hz, 1H), 2,65 (ddt, J = 15,5, 42,0, 4,5 Hz, 1H), 2,36 (dd, J = 16,0, 29,0 Hz, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,91-1,89 (m, 1H).

5 EM m/z; 202 ([M-H]⁺)

Ejemplo A-1:

10 Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantano-1-carbonil)oxi)metoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-1)

(1) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((aliloxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-1-1)

15 A una suspensión (4,00 g) de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV) en dioxano (24 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (48 mL), se le añadió cloroformiato de alilo (0,42 mL) gota a gota durante 15 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de la adición de 1 moles/L de ácido clorhídrico a la solución de reacción para ajustarla a pH 1, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo combinada se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, el agente secante se separó mediante filtración y después el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((aliloxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-1-1, 6,23 g) como una masa amorfá incolora.

20 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,27 (s, 1H), 5,98-5,81 (m, 1H), 5,43-5,03 (m, 3H), 4,59-4,36 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,22-1,93 (m, 3H), 1,79 (br s, 1H), 1,71 (t, J = 3,1 Hz, 1H).

EM m/z; 310 ([M + Na]⁺)

25 (2) (Ácido 1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2)

30 Una suspensión del ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((aliloxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico obtenido anteriormente (A-1-1, 6,23 g), paraformaldehído (3,00 g) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (45 mg) en tolueno (150 mL) se calentó a refluo en un separador de agua Dean-Stark durante 34 horas. Se dejó enfriar la suspensión y a continuación se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó dos veces con salmuera. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico, la materia insoluble se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 5,65 g) en forma de un sólido incoloro.

35 RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,89-5,78 (m, 1H), 5,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,25-5,10 (m, 3H), 4,65-4,48 (m, 3H), 2,54-2,35 (m, 2H), 2,27-2,11 (m, 2H), 1,96 (dd, J = 3,3, 6,6 Hz, 1H).

EM m/z; 300 ([M + H]⁺)

40 (3) (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de 6-((adamantano-1-carbonil)oxi)metilo 3'-alilo (A-1-3)

45 A una solución de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico obtenido anteriormente (A-1-2, 1,05 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL), se le añadió carbonato de cesio (1,37 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 10 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron 1,70 g de adamantano-1-carboxilato de clorometilo (véase J. Med. Chem., 23, 474 (1980)) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar y después se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lavó una vez con agua y dos veces con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. La materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 90:10-50:50) para proporcionar (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de 6-((adamantano-1-carbonil)oxi)metilo 3'-alilo (A-1-3, 894 mg) como una masa amorfá incolora.

55 RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,95(s, 1H), 5,79-5,71(m, 2H), 5,61(d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,37-5,30(m, 1H), 5,30-5,24(m, 2H), 4,77-4,60(m, 3H), 2,68-2,61(m, 1H), 2,61-2,48(m, 1H), 2,38-2,28(m, 1H), 2,27-2,21(m, 1H), 2,12-2,07(m, 1H), 2,02(br s, 3H), 1,93-1,84(m, 6H), 1,77-1,65(m, 6H).

EM m/z; 514 ([M + Na]⁺)

60 (4) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((adamantano-1-carbonil)oxi)metoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-1)

A una solución de (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de 6-((adamantano-1-carbonil)oxi)metilo 3'-alilo obtenido anteriormente (A-1-3, 894 mg) en cloroformo (30 mL), se le

añadieron ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (828 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (102 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió acetonitrilo al residuo resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (A-1, 588 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,59 (m, 2H), 4,82-4,65 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,95-1,92 M, 1H), 1,90 (br s, 3H), 1,86 (br s, 2H), 1,76-1,69 (m, 6H), 1,65-1,51 (m, 6H).

EM m/z: 396 ([M + H]⁺)
[α]_D²⁵ 37,6 (c 0,25, EtOH)

Ejemplo A-2:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-2)

(1) Adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo (A-2-1)

A una suspensión de ácido 1-adamantanocarboxílico (1,50 g) en agua (22 mL), se le añadió carbonato de sodio (3,53 g) y la mezcla se agitó a 100°C durante 20 minutos. Después de enfriar a 0°C, se añadieron hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,00 g), cloroformo (30 mL) y sulfohidrocloruro de 1-cloroetilo (1,94 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 100:0 - 50:50) para proporcionar adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo (A-2-1, 1,10 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,54 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,03 (br s, 4H), 1,97-1,63 (m, 14H).

(2) Adamantano-1-carboxilato de 1-bromoetilo (A-2-2)

A una solución de 1-cloroetil adamantano-1-carboxilato obtenido anteriormente (A-2-1, 500 mg) en benceno (5 mL), se le añadieron bromuro de tetrabutilamonio (25,2 mg) y bromuro de trimetilsililo (0,80 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se diluyó con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El agente secante se separó mediante filtración y a continuación el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar adamantano-1-carboxilato de 1-bromoetilo (A-2-2, 498 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,72 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,08-1,96 (m, 6H), 1,96-1,84 (m, 6H), 1,81-1,67 (m, 6H).

(3) (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de 1-(((adamantano-1-carbonil)oxi)etil) 3'-alilo (A-2-3)

El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 800 mg) y adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo (A-2-1, 1,62 g) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) para proporcionar (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de 1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etil) 3'-alilo (A-2-3, 500 mg) como una masa amorfa incolora.

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,87-6,76(m, 1H), 6,03-5,92(m, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 5,39-5,22(m, 3H), 4,79-4,58(m, 3H), 2,62-2,47(m, 2H), 2,39-2,27(m, 1H), 2,26-2,18(m, 1H), 2,11-2,05(m, 1H), 2,04-1,97(m, 3H), 1,92-1,80(m, 6H), 1,77-1,64(m, 6H), 1,49-1,41 (m, 3H).

EM m/z: 528 ([M + Na]⁺)

(4) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-2)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de 1-(((adamantano-1-carbonil)oxi)etil) 3'-alilo (A-2-3, 700 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (4) para proporcionar el compuesto del título (A-2 330 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,70-6,65(m, 1H), 4,89-4,75(m, 1H), 2,66-2,51(m, 1H), 2,14-2,04(m, 1H), 1,97(m, 4H), 1,93(m, 2H), 1,78(br s, 6H), 1,72-1,61(m, 6H), 1,42-1,37(m, 3H).

EM m/z: 410 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-3:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-

metilciclohexil)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-3)

(1) 3-Fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alilo 6-(((((1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etilo) (A-3-1)

El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 350 mg) y (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)carbonato de 1-cloroetilo (768 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 3) para proporcionar 3-Fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alilo 6-(((((1S,2S,5R)-2-isopropil-5-

metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etilo) (A-3-1, 260 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,79-6,69(m, 1H), 6,01-5,91(m, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 5,38-5,30(m, 1H), 5,30-5,22(m, 2H), 4,78-4,59(m, 3H), 4,58-4,49(m, 1H), 2,64-2,47(m, 2H), 2,37-2,20(m, 2H), 2,13-2,05(m, 2H), 1,97-1,88(m, 1H), 1,73-1,64(m, 2H), 1,54-1,36(m, 5H), 1,05(dd, J = 2,1, 11,1 Hz, 2H), 0,96-0,82(m, 7H), 0,82-0,73(m, 3H).

EM m/z; 548 ([M + Na]⁺)

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-3)

El 3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alilo 6-(((((1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etilo) (A-3-1, 260 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (4) para proporcionar el compuesto del título (A-3, 133 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,65-6,51(m, 1H), 4,91-4,74(m, 1H), 4,53-4,37(m, 1H), 2,69-2,53(m, 1H), 2,15-1,99(m, 2H), 1,98-1,87(m, 3H), 1,86-1,75(m, 1H), 1,68-1,57(m, 2H), 1,52-1,39(m, 4H), 1,39-1,29(m, 1H), 1,11-0,95(m, 2H), 0,93-0,80(m, 7H), 0,78-0,68(m, 3H).

EM m/z; 430 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-4:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-4)

El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 350 mg) y (727 mg) de ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)carbonato de 1-clorometilo (727 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (A-4, 140 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,74-5,64(m, 2H), 4,91-4,74(m, 1H), 4,53-4,42(m, 1H), 2,67-2,53(m, 1H), 2,15-2,02(m, 2H), 2,00-1,93(m, 3H), 1,86-1,77(m, 1H), 1,68-1,59(m, 2H), 1,53-1,42(m, 1H), 1,41-1,33(m, 1H), 1,04(s, 2H), 0,94-0,80(m, 7H), 0,75(d, J = 7,0 Hz, 3H).

EM m/z; 416 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-5:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-((3,5-dimetiladamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-5)

(1) 3,5-Dimetiladamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo (A-5-1)

El ácido 3,5-dimetiladamantano-1-carboxílico (2,00 g) y el sulfohidrocloruro de 1-cloroetilo (2,58 g) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-2 (1) para proporcionar 3,5-dimetiladamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo (A-5-1, 1,48 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,59-6,48 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 4H), 1,79 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 5H), 1,40-1,29 (m, 4H), 1,21-1,11 (m, 2H), 0,90-0,82 (m, 6H).

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((3,5-dimetiladamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-5)

El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 500 mg) y 3,5-dimetiladamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo (A-5-1, 1,13 g) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (A-5, 70 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,69-6,58 (m, 1H), 4,91-4,70 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,16-1,94 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 1H), 1,57 (br s, 2H), 1,47-1,19 (m, 7H), 1,16-1,03 (m, 2H), 0,84-0,69 (m, 6H).

EM m/z; 438 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-6:

Síntesis de (A-6) de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((octanoiloxi)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico

- 5 El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 300 mg) y octanoato de clorometilo (483 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (A-6, 95 mg) en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,72-5,63 (m, 2H), 4,90-4,75 (m, 1H), 2,67-2,51 (m, 1H), 2,35 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 8H), 0,89-0,82 (m, 3H).
EM m/z; 360 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-7:

- 15 Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((pivaloiloxi)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-7)

20 El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 400 mg) y pivalato de clorometilo (193 mg) de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (A-7, 60 mg) en forma de un sólido incoloro.

- 20 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,72-5,66 (m, 2H), 4,89-4,74 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,15 (s, 9H).
EM m/z; 318 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-8:

Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-isobutiloxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-8)

- 30 (1) (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de 3'-alilo 6-(1-isobutiriloxi)etilo (A-8-1)

35 El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 1,43 g) e isobutirato de 1-cloroetilo (1,80 g) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) para proporcionar (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de 3'-alilo 6-(1-isobutiriloxi)etilo (A-8-1 307 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

- 35 RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,84(dd, J = 5,4, 11,1 Hz, 1H), 6,03-5,87(m, 1H), 5,47-5,43(m, 1H), 5,43-5,29(m, 1H), 5,29-5,22(m, 2H), 4,79-4,58(m, 3H), 2,66-2,42(m, 3H), 2,39-2,27(m, 1H), 2,26-2,18(m, 1H), 2,05(s, 1H), 1,48(d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,24-1,12(m, 13H).

- 40 EM m/z; 436 ([M + Na]⁺)

(2) Hidrocloruro de (1S,2S,3S,SR,6S)-2-Amino-3-fluoro-6-((1-(isobutiloxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-8)

45 El (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de 3'-alilo 6-(1-isobutiriloxi)etilo (A-8-1, 403 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (4) para proporcionar un aceite de color amarillo pálido (278 mg) que contenía ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-isobutiloxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico. Al aceite obtenido se le añadió acetato de etilo (3 mL), la mezcla se agitó y a continuación se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 mL) mientras se enfriaba sobre hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se concentró a presión reducida y se secó para proporcionar el compuesto del título (A-8, 200 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 50 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 8,82-8,64(m, 1H), 6,80-6,63(m, 1H), 5,19-4,99(m, 1H), 3,49-3,30(m, 2H), 2,68-2,43(m, 1H), 2,37-2,18(m, 2H), 2,18-2,01(m, 2H), 1,49-1,38(m, 3H), 1,16-1,01(m, 6H).

- 55 EM m/z; 318 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-9:

- 60 Síntesis de (A-9) de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((benzoiloxi)metoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico

El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 500 mg) y benzoato de clorometilo (712 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (A-9, 198 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 8,03-7,94 (m, 2H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 6,00-5,89 (m, 2H), 4,97-4,77 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H).
EM m/z; 338 ([M + H]⁺)

5 Ejemplo A-10:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-carboxílico (A-10)

10 El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 1,35 g) y carbonato de 1-cloroethylciclohexilo (2,06 mL) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (A-10, 113 mg) en forma de un sólido incoloro.

15 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,68-6,52 (m, 1H), 4,92-4,75 (m, 1H), 4,62-4,49 (m, 1H), 2,70-2,52 (m, 1H), 2,19-1,89 (m, 4H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,53-1,12 (m, 7H).

15 EM m/z; 374 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-11:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((ciclooctiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-carboxílico (A-11)

(1) Carbonato de 1-cloroethyl ciclooctilo (A-11-1)

20 A una solución de ciclooctanol (1,79 g) en cloroformo (40 mL), se le añadió piridina (1,13 mL) y después la solución de reacción se enfrió a -60°C. A la solución de reacción se añadió carbonohidrocloruro de 1-cloroetilo (1,53 mL) a la misma temperatura durante 10 minutos. Después, la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Se añadió cloroformo a la solución de reacción y la capa orgánica se lavó tres veces con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio. La materia insoluble se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar carbonato de 1-cloroethyl ciclooctilo (A-11-1, 3,70 g) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,48-6,37 (m, 1H), 4,96-4,81 (m, 1H), 1,97-1,66 (m, 7H), 1,64-1,42 (m, 7H).

35 (2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((ciclooctiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-11)

40 El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 380 mg) y carbonato de 1-cloroethyl ciclooctilo (A-11-1, 745 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el Compuesto del título (A-11, 93 mg) en forma de un sólido incoloro.

45 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,64-6,53 (m, 1H), 4,92-4,76 (m, 2H), 4,76-4,66 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,17-2,00 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,85-1,57 (m, 6H), 1,57-1,36 (m, 11H).

EM m/z; 402 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-12:

45 Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((4,4-dimetilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-12)

50 (1) (4,4-Dimetilciclohexil)carbonato de 1-cloroetilo (A-12-1)

50 El carbonohidrocloruro de 1-cloroetilo (1,19 mL) y 4,4-dimetil-1-ciclohexanol (2,00 g) Se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-11 (1) para proporcionar (4,4-dimetilciclohexil)carbonato de 1-cloroetilo (A-12-1, 4,37 g) en forma de un aceite incoloro.

55 RMN H¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,49-6,36 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 4,4, 4,4, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 1,94-1,38 (m, 9H) 1,35-1,16 (m, 2H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((4,4-dimetilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-12)

60 El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 300 mg) y (4,4-dimetilciclohexil)carbonato de 1-cloroetilo (A-12-1, 588 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (A-12, 70 mg) en forma de un sólido incoloro.

65 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,64-6,55(m, 1H), 4,89-4,73(m, 1H), 4,60-4,50(m, 1H), 2,67-2,51(m, 1H), 2,15-

1,99(m, 2H), 1,99-1,89(m, 2H), 1,78-1,70(m, 2H), 1,61-1,50(m, 2H), 1,47-1,41(m, 3H), 1,40-1,32(m, 2H), 1,28-1,18(m, 2H), 0,94-0,84 (m, 6H).

EM m/z; 402 ([M + H]⁺)

5 Ejemplo A-13:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-iloxi)carbonil)oxi)metoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-13)

10 El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 500 mg) y (clorometil)carbonato de adamantan-1-ilo (1,02 g) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título A-13, 120 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,67-5,60 (m, 2H), 4,94-4,77 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,21-1,94 (m, 13H), 1,62 (br s, 6H).

15 EM m/z; 412 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-14:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-(((adamantan-1-iloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-14)

20 El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 500 mg) y (1-cloroetilo)carbonato de adamantan-1-ilo (1,08 g) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el título Compuesto (A-14, 164 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

25 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,60-6,48 (m, 1H), 4,92-4,72 (m, 1H), 2,69-2,42 (m, 1H), 2,20-1,86 (m, 13H), 1,61 (br s, 6H), 1,41 (dd, J = 1,7, 5,4 Hz, 3H).

EM m/z; 426 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-15:

30 Síntesis de trifluoroacetato de ((isopropiloxicarbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-15)

35 (1) 3-Fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-(1S,2S,3S,5R,6S)-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-(isopropiloxicarbonil)oxi)etilo) (A-15-1)

40 El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 400 mg) y carbonato de 1-cloroethyl isopropilo (204 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) para proporcionar 3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-(1S,2S,3S,5R,6S)-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de

45 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-(isopropiloxicarbonil)oxi)etilo) (A-15-1, 95 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,79-6,70 (m, 1H), 6,02-5,90 (m, 1H), 5,63-5,56 (m, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 5,27 (m, 2H), 4,94-4,84 (m, 1H), 4,78-4,57 (m, 3H), 2,63-2,47 (m, 2H), 2,38-2,20 (m, 2H) 1,52 (m, 3H), 1,33-1,29 (m, 6H).

45 EM m/z; 452 ([M + Na]⁺)

(2) Trifluoroacetato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-(isopropiloxicarbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-15)

50 El 3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-(1S,2S,3S,5R,6S)-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-(isopropiloxicarbonil)oxi)etilo) (A-15-1, 95 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (4) para proporcionar un sólido que contenía ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-(isopropiloxicarbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico. Al sólido obtenido se le añadió dimetilsulfóxido y la solución se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (fase móvil: MeCN/H₂O

55 en TFA al 0,1% = 10/90-90/10; v/v). La fracción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con cloroformo y se filtró a través de separador de fases. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (A-15, 65 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,66-6,58 (m, 1H), 5,14-5,01 (m, 1H), 4,82-4,75 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,33-2,05 (m, 4H), 1,48-1,41 (m, 3H), 1,26-1,20 (m, 6H).

60 EM m/z; 334 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-16:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-

ii)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-16)

El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1,2, 660 mg) y 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (639 mg) se trataron de la misma manera que en el

5 Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (A-16, 188 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 4,96 (s, 2H), 4,93-4,78 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, J = 14,9 Hz, 1H), 2,19-2,01 (m, 5H), 2,01-1,89 (m, 2H).

EM m/z; 316 ([M + H]⁺)

10

Ejemplo A-17:

Síntesis de hidrocloruro de éster de 6-(3-ftalidilo) de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-17)

15

(1) 3-Fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alilo 6-(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il) (A-17-1)

20

El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(aliloxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidin]-6-carboxílico (A-1-2, 640 mg) y 3-bromoftalida (456 mg) de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) para proporcionar (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidino]-3',6-dicarboxilato de 3'-alilo 6-(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il) (A-17-1, 380 mg) como una masa amorfa de color amarillo pálido.

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,98-7,89(m, J = 7,4 Hz, 1H), 7,83-7,55(m, 3H), 7,46-7,40(m, 1H), 5,92-5,82(m, 1H), 5,65-5,58(m, 1H), 5,30-5,25(m, 1H), 5,25-5,19(m, 1H), 5,18-5,10(m, 1H), 4,77-4,54 (m, 3H), 2,74-2,65(m, 1H), 2,64-2,50(m, 1H), 2,39-2,28(m, 2H), 2,21-2,16(m, 1H).

EM m/z; 454 ([M + Na]⁺)

(2) Hidrocloruro de éster de 6-(3-ftalidilo) de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-17)

30

El (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazolidino]-3',6-dicarboxilato de 3'-alilo 6-(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il) (A-17-1, 380 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo A-8 (2) para proporcionar el compuesto del título (A-17, 120 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 7,98-7,73 (m, 4H), 7,53-7,47 (m, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 2,67-2,51 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 3H), 2,21-2,15 (m, 1H).

EM m/z; 336 ([M + H]⁺)

Ejemplo A-18:

40

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxil-2,2'-diethyl-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-18-1)

45

Al ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV) (70,0 g), se le añadió gota a gota una solución de triethylborano-tetrahidrofurano de 1 mol/L (362 mL) a lo largo de 20 minutos mientras se enfriaba sobre hielo, y la mezcla se agitó en hielo durante 4 horas. La solución de reacción se añadió gota a gota a heptano (4200 mL) a lo largo de 1 hora y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con heptano (140 mL) para proporcionar (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxil-2,2'-diethyl-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-18-1) (A-18-1, 89,68 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,89-6,80 (m, 1H), 6,15-6,04 (m, 1H), 4,95-4,81 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,53-2,37 M, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 1H), 0,77-0,69 (m, 6H), 0,35-0,22 (m, 4H).

EM m/z; 272 ([M + H]⁺)

(2) (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)carbonato de (S)-1-cloroetilo (A-18-2-1) y ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)carbonato de (R)-1-cloroetilo (A-18-2-2)

60

Una solución de ((1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)carbonato 1-cloroetilo (146 g) se agitó en heptano (146 mL) a -25°C durante 1,5 horas. El sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar un sólido incoloro que contenía ((1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)carbonato de (S)-1-cloroetilo. Una solución del sólido incoloro obtenido (46,8 g) que contenía ((1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)carbonato de (S)-1-cloroetilo en

heptano (94 mL) se agitó a -40°C durante 1,5 horas. El sólido resultante se recogió mediante filtración para proporcionar ((1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)carbonato de (S)-1-cloroetilo (A-18-2-1, 37,87 g) en forma de un sólido incoloro. Adicionalmente, se separó ((1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)carbonato de 1-cloroetilo (300 mg) mediante cromatografía en columna quiral (CHIRALCEL OD, hexano) para proporcionar ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)carbonato de (S)-1-cloroetilo (A-18-2-1, 117 mg) en forma de un sólido incoloro y isopropil-5-metilciclohexil)carbonato (R)-1-cloroetilo (A-18-2-2, 129 mg) en forma de un aceite incoloro. La configuración absoluta del compuesto obtenido (A-18-2-1) se determinó mediante análisis de estructura de rayos X.

Espectro de Compuesto (A-18-2-1): RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,43 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 4,5, 10,9 Hz, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,00-1,90 (M, 1H), 1,83 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,12-1,02 (m, 2H), 0,94-0,86 (m, 7H), 0,79 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Espectro de Compuesto (A-18-2-2): RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,43 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 4,60 (dt, J = 4,1, 10,9 Hz, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,98-1,91 (M, 2H), 1,83 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 2H), 0,94-0,86 (m, 7H), 0,81 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

(3) (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-Dietil-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-18-3)

A una solución de (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxil-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida obtenida en la Etapa (1) (A-18-1, 25,0 g) en dimetilsulfóxido (475 mL), se le añadió carbonato de potasio (13,38 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo)carbonato de (S)-1-cloroetilo obtenido en la Etapa (2) (A-18-2-1, 29,08 g) (25,60 g) mientras se lavaba bien con dimetilsulfóxido (25 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (750 mL) mientras se enfriaba sobre hielo y la mezcla de reacción enfriada con hielo se añadió a una mezcla de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (250 mL) y agua (250 mL) durante 20 minutos. Se utilizó acetato de etilo (250 mL) para lavar el recipiente de reacción y se añadió a la mezcla. La mezcla de reacción combinada se separó y a continuación se añadió heptano (500 mL) a la capa orgánica obtenida. La capa orgánica resultante se lavó una vez con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La materia insoluble se separó mediante filtración y después la solución que contenía ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-dietil-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-18-3) para la siguiente reacción sin concentración y purificación del producto filtrado.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,94-6,85 (m, 1H), 6,64-6,54 (m, 1H), 6,19-6,09 (m, 1H), 4,99-4,84 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 2,49-2,39(m, 1H), 2,24-2,15(m, 1H), 2,14-2,09(m, 1H), 2,08-2,02(m, 1H), 1,98-1,92(m, 1H), 1,83-1,72(m, 2H), 1,67-1,58(m, 2H), 1,50-1,42(m, 4H), 1,39-1,30(m, 1H), 1,08-0,98(m, 2H), 0,91-0,84(m, 7H), 0,78-0,67(m, 9H), 0,37-0,21 (m, 4H).

EM m/z: 520 ([M + Na]⁺)

(4) Bencenosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18-4)

A la solución que contenía (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-dietil-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-18-3) obtenida en la Etapa (3), se le añadió monohidrato de ácido bencenosulfónico (19,50 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con una mezcla disolvente de acetato de etilo y heptano (50 mL y 25 mL, respectivamente) para proporcionar bencenosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18-4, 33,0 g) en forma de un sólido incoloro. La configuración absoluta del compuesto obtenido (A-18-4) se determinó mediante análisis de estructura de rayos X.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 7,62-7,56(m, 2H), 7,34-7,27(m, 3H), 6,61-6,57(m, 1H), 5,17-5,05(m, 1H), 4,50-4,44(m, 1H), 2,65-2,51(m, 1H), 2,29-2,18(m, 2H), 2,15-2,10(m, 1H), 2,10-2,06(m, 1H), 1,97-1,92(m, 1H), 1,83-1,74(m, 1H), 1,67-1,59(m, 2H), 1,50-1,43(m, 4H), 1,38-1,31(m, 1H), 1,09-0,98(m, 2H), 0,91-0,81(m, 7H), 0,75(d, J = 7,0 Hz, 3H).

MS m/z: 428([M-H]⁻)

[α]_D²⁴ -5.8 (c 1,02, EtOH)

Punto de fusión: 178°C (temperatura de descomposición.)

(5) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-

metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18)

A una suspensión de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico obtenido en la Etapa (4) (A-18-4, 33,0 g) en acetona (125 mL) se le añadió agua (25 mL) para su disolución. La solución resultante se añadió gota a gota a agua (1225 mL) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua (50 mL) para proporcionar el compuesto del título (A-18, 24,08 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,61-6,55(m, 1H), 4,90-4,77(m, 1H), 4,50-4,43(m, 1H), 2,67-2,54(m, 1H), 2,11-2,00(m, 2H), 1,97-1,89(m, 3H), 1,83-1,75(m, 1H), 1,66-1,59(m, 2H), 1,51-1,41(m, 4H), 1,38-1,31(m, 1H), 1,09-0,97(m, 2H), 0,91-0,80(m, 7H), 0,75(d, J = 7,0 Hz, 3H).

EM m/z: 428 ([M-H]⁻)

Punto de fusión: 175°C (temperatura de descomposición)

(6) Metanosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18-6)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-dietfil-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-18-3) obtenida en la etapa (3) y ácido metanosulfónico se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-18 (4) para proporcionar Metanosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18-6) en forma de un sólido incoloro.

Punto de fusión: 160°C (temperatura de descomposición)

(7) Etanosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18-7)

La (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-dietfil-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-18-3) (3) y ácido etanosulfónico se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-18 (4) para proporcionar etanosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18-7) en forma de un sólido incoloro.

Punto de fusión: 195°C (temperatura de descomposición)

(8) (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18-8)

p-Toluenosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18-8)

La (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-Dietfil-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-18-3) (3) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-18 (4) para proporcionar p-toluenosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18-8) en forma de un sólido incoloro.

Punto de fusión: 175°C (temperatura de descomposición)

(9) (-)-10-Canforsulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18-9)

La (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-Dietfil-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-18-3) obtenida en la etapa (3) y ácido (-)-10-canforsulfónico se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-18 (4) para proporcionar (-)-10-canforsulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-18-9) en forma de un sólido incoloro.

Punto de fusión: 174°C (temperatura de descomposición)

Ejemplo A-19:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((R)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-19)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-6-Carboxil-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-18-1, 33 mg) y ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)carbonato de (R)-1-cloroetilo (A-18-2-2, 51 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-18 (3) a (5) para proporcionar el compuesto del título (A-19, 7,0 mg) en forma de un sólido incoloro.

5 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6.60(m, 1H), 4.89-4.71(m, 1H), 4.44(dt, J = 4.1, 10.9 Hz, 1H), 2.56-2.40(m, 1H), 2.11-2.01(m, 2H), 1.98-1.93(m, 1H), 1.91(br s, 2H), 1.85-1.77(m, 1H), 1.90-1.60(m, 2H), 1.49-1.42(m, 4H), 1.39-1.31(m, 1H), 1.08-0.98(m, 2H), 0.91-0.83(m, 7H), 0.74(d, J = 7.0 Hz, 3H).
EM m/z; 428 ([M-H]⁻)

10 Ejemplo A-20:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20)

15 (1) (S)-Adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo (A-20-1-1) y (R)-adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo

El adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo (A-2-1, 600 mg) se separó mediante cromatografía en columna quiral (CHIRALPAK AD-H, hexano/etanol = 95/5) para proporcionar (S)-adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo (A-20-1-1, 230 mg) se eluyó en primer lugar en forma de un sólido incoloro y el (R)-adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo (A-20-1-2, 200 mg) se eluyó en segundo lugar en forma de un sólido incoloro. La configuración absoluta del compuesto obtenido (A-20-1-2) se determinó mediante análisis de estructura de rayos X.

Espectro de Compuesto (A-20-1-1): RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,54 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,03 (br s, 4H), 1,97-1,63 (m, 14H).

[α]_D²² 112,7 (c 1,11, EtOH)

25 Espectro de Compuesto (A-20-1-2): RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,54 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,03 (br s, 4H), 1,97-1,63 (m, 14H).

[α]_D²³ -111,7 (c 1,09, EtOH)

30 (2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((Adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxil-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-18-1, 1,85 g) y (S)-adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo (A-20-1-1, 1,10 g) de la misma manera que en el Ejemplo A-18 (3) a (5) para proporcionar el compuesto del título (A-20, 636 mg) en forma de un sólido incoloro.

35 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,70-6,65 (m, 1H), 4,88-4,75 (m, 1H), 2,66-2,51 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H) 2,02-1,95 (m, 4H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 6H), 1,71-1,62 (m, 6H), 1,42-1,38 (m, 3H).
EM m/z; 408 ([M-H]⁻)

[α]_D²⁵ 420,9 (c 0,57, MeOH)

40 (3) Metanosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-3)

De la misma manera que en el Ejemplo A-18 (6), el metanosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-3) se obtuvo en forma de un sólido incoloro.

45 Punto de fusión: 154°C (temperatura de descomposición.)

(4) Etanosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-4)

50 De la misma manera que en el Ejemplo A-18 (7), el etanosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-4) se obtuvo en forma de un sólido incoloro.

55 Punto de fusión: 171°C (temperatura de descomposición.)

(5) Bencenosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-5)

60 De la misma manera que en el Ejemplo A-18 (4), el bencenosulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-5) en forma de un sólido incoloro.

Punto de fusión: 147°C (temperatura de descomposición.)

(6) (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-

carboxílico (A-20-6)

De la misma manera que en el Ejemplo A-18 (8), se añadió (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-20-6) en forma de un sólido incoloro.

5 Punto de fusión: 146°C (temperatura de descomposición.)

Ejemplo A-21:

10 Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-21)

(1) (1S,2S,3S,SR,6S)-6-(((R)-1-((Adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-21-1)

15 El (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxil-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-18-1, 1,45 g) y (R)-adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetilo (A-20-1-2, 2,08 g) se trajeron de la misma manera que en el Ejemplo A-18 (3) para proporcionar una solución que contenía (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-21-1), que se utilizó para la siguiente reacción.

20 (2) Hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-21-2)

25 A la solución obtenida que contenía (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxoespiro[biciclo[3,1,0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-io-8-uida (A-21-1), se le añadió una solución de hidrógeno de 4 moles/L (2,7 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con una mezcla disolvente de acetato de etilo y heptano (10 mL y 10 mL, respectivamente) para proporcionar (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-21-2, 1,20 g) en forma de un sólido incoloro.

30 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,72-6,68 (m, 1H), 5,14-5,02 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 2H) 2,13-2,04 (m, 2H), 1,98 (br s, 3H), 1,80-1,76 (m, 6H), 1,71-1,62 (m, 6H), 1,42 (d, J = 5,4 Hz, 3H).

EM m/z; 410 ([M + H]⁺)

Punto de fusión: 164°C (temperatura de descomposición)

35 (3) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((Adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-21)

40 El hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-21-2, 2,20 g) se trató de la misma manera que en el Ejemplo A-18 (5) para proporcionar el compuesto del título (A-21, 1,36 g) en forma de un sólido incoloro.

45 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,68 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 4,90-4,74 (m, 1H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 2,01 (dd, J = 2,9, 6,6 Hz, 1H), 1,97 (br s, 3H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,78 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,71-1,61 (m, 6H), 1,40 (d, J = 5,4 Hz, 3H).

EM m/z; 410 ([M + H]⁺)

[α]_D²⁴ 240,3 (c 0,53, MeOH)

Ejemplo B-1:

50 Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-2-((1-((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico (B-1)

55 (1) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((Aliloxi)carbonil) 2-((aliloxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (B-1-1)

Una solución de una mezcla de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((aliloxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-1-1 1,41 g), alcohol alílico (336 μL), N,N-diisopropiletilamina (837 μL) y N,N-dimetilaminopiridina (60 mg) en cloroformo (30 mL) se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (837 mg), y después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. A la solución de reacción se le añadió cloroformo y la capa orgánica se lavó dos veces con ácido clorhídrico de 0,25 moles/L, una vez con agua y una vez con salmuera, secuencialmente. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, la materia insoluble se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((aliloxi)carbonil) 2-((aliloxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (B-1-1, 1,30 g) como una masa amorfá incolora.

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-2-((1-((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico (B-1)

El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((aliloxi)carbonil) 2-((aliloxi)carbonil)amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (B-1-1, 701 mg) y carbonato de 1-cloroethyl ciclohexilo (664 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-8 (1), (2) para proporcionar el compuesto del título (B-1, 115 mg) en forma de un sólido amarillo.
 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,79-6,64 (m, 1H), 5,26-4,93 (m, 1H), 4,64-4,51 (m, 1H), 2,38-2,13 (m, 2H) 2,13-1,94 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,53 (dd, J = 5,4, 8,3 Hz, 7H), 1,38-1,17 (m, 3H).
 EM m/z; 374 ([M + H]⁺)

Ejemplo B-2:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico (B-2)

El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((aliloxi)carbonil) 2-((aliloxi)carbonil)amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (B-1-1, 650 mg) y 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (384 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (B-2, 262 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.
 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,05 (s, 2H), 4,84-4,68 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 3H) 1H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 3H).
 EM m/z; 316 ([M + H]⁺)

Ejemplo C-1:

Síntesis de (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de bis((1-((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etilo) (C-1)

El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((aliloxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-1-1, 573 mg) y carbonato de 1-cloroethyl ciclohexilo (905 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (C-1, 124 mg) en forma de un aceite amarillo.
 RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,84-6,75 (m, 1H), 6,75-6,69 (m, 1H), 4,85-4,55 (m, 3H), 2,55-2,37 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 2H), 2,10-1,88 (m, 6H), 1,79-1,70 (m, 4H), 1,66-1,42 (m, 13H), 1,42-1,30 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 2H).
 EM m/z; 544 ([M + H]⁺)

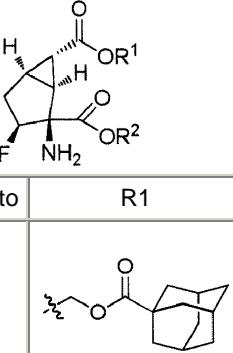
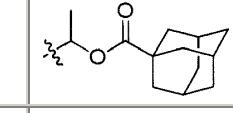
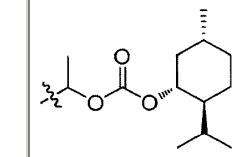
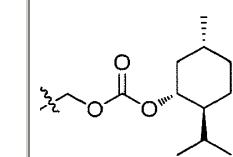
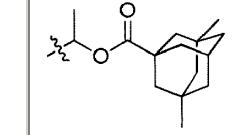
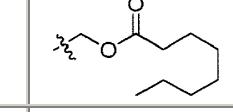
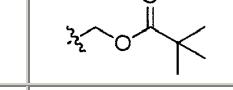
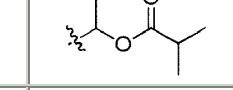
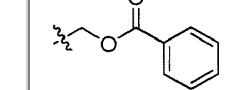
Ejemplo C-2:

Síntesis de (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de bis((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (C-2)

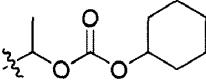
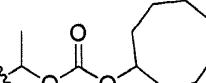
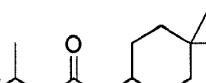
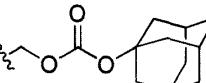
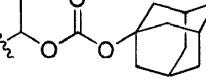
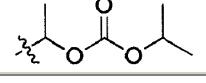
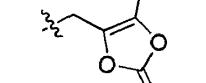
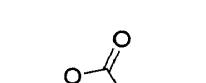
El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((aliloxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-1-1, 660 mg) y 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (639 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (C-2, 207 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
 RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,80-4,65 (m, 1H), 2,56-2,40 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 1H).
 EM m/z; 428 ([M + H]⁺)

Las fórmulas estructurales de los Ejemplos A-1 a A-21, B-1, B-2, C-1, C-2 y el Ejemplo de Referencia 1 se muestran en las Tablas 1-1 a 1-6.

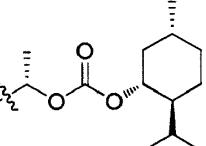
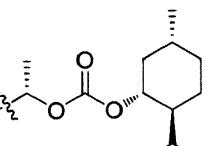
[Tabla 1-1]

Núm. de Compuesto	R1	R2	Sal
Ej. A-1		H	
Ej. A-2		H	
Ej. A-3		H	
Ej. A-4		H	
Ej. A-5		H	
Ej. A-6		H	
Ej. A-7		H	
Ej. A-8		H	HCl
Ej. A-9		H	

[Tabla 1-2]

Núm. de Compuesto	R1	R2	Sal
Ej. A-10		H	
Ej. A-11		H	
Ej. A-12		H	
Ej. A-13		H	
Ej. A-14		H	
Ej. A-15		H	CF3CO2H
Ej. A-16		H	
Ej. A-17		H	HCl

[Tabla 1-3]

Núm. de Compuesto	R1	R2	Sal
Ej. A-18		H	
Ej. A-18-4		H	C6H5SO3H

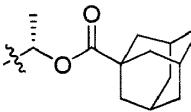
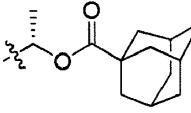
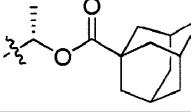
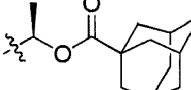
Núm. de Compuesto	R1	R2	Sal
Ej. A-19		H	
Ej. A-20		H	
Ej. A-21		H	

[Tabla 1-4]

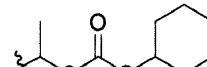
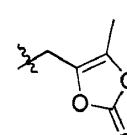
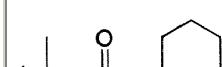
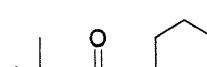
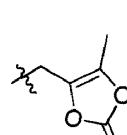
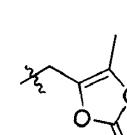
Núm. de Compuesto	R1	R2	Sal
Ej. A-18-6		H	CH ₃ SO ₃ H
Ej. A-18-7		H	C ₂ H ₅ SO ₃ H
Ej. A-18-8		H	ácido p-toluenosulfónico
Ej. A-18-9		H	ácido (-)-10-canforsulfónico

[Tabla 1-5]

Núm. de Compuesto	R1	R2	Sal
Ej. A-20-3		H	CH ₃ SO ₃ H

Núm. de Compuesto	R1	R2	Sal
Ej. A-20-4		H	C ₂ H ₅ SO ₃ H
Ej. A-20-5		H	C ₆ H ₅ SO ₃ H
Ej. A-20-6		H	ácido p-toluenosulfónico
Ej. A-21-2		H	HCl

[Tabla 1-6]

Núm. de Compuesto	R1	R2	Sal
Ej. B-1	H		HCl
Ej. B-2	H		
Ej. C-1			
Ej. C-2			
Ej. Ref. 1	Et	H	

Ejemplo D-1:

- 5 Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-1)
- 10 (1) (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1)
- 15 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (3,59 mL) a metanol (40 mL) a -20°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de eso se añadió ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV, 2,00 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y despues se concentró a presión reducida. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. Después de

secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico, la materia insoluble se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1, 2,03 g) en forma de un aceite de color amarillo.

5 RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,86-4,71 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,57-2,42 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H).

EM m/z; 232 ([M + H]⁺)

(2) (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-2)

10 A una suspensión de 600 mg de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanoico en 6 mL de cloroformo, se le añadió N-metilmorfolina (0,265 mL), se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo 0,312 mL a

15 -20°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió gota a gota una solución de (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1, 464 mg) en cloroformo (4 mL) a -20°C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A

20 La mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó una vez con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. La materia insoluble se separó mediante filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 100: 0-0: 100) para proporcionar (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-2, 895 mg) como una masa amorfa incolora.

25 RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,37-5,20 (m, 1H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,12 (s, 4H), 2,00 (br s, 2H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,46 (s, 4H), 1,26 (s, 2H).

EM m/z; 485 ([M + Na]⁺)

(3) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-6-dicarboxílico (D-1-3)

30 A una solución de (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-2, 895 mg) en tetrahidrofurano (10 mL), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 2 moles/L (2,92 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. La mezcla de reacción se lavó con terc-butil metil éter, a continuación se

35 aciduló con ácido clorhídrico de 1 mol/L a 0°C y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhídrico. La materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-1-3, 795 mg) como una masa amorfa incolora.

40 RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,43-5,22 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 2,60-2,46 (m, 2H), 2,40-2,19 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 4H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,45 (br s, 9H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

EM m/z; 433 ([M-H]⁻)

(4) Hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-Amino-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-1)

50 A una suspensión de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-1-3, 795 mg) en acetato de etilo (5 mL), se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo de 4 moles/L (11,0 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido resultante se recogió después de eso mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (D-1, 543 mg) en forma de un sólido blanco.

55 RMN H¹ (600 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ = 5,30-5,14 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 2,73-2,50 (m, 3H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,39-2,26 (M, 1H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 2H).

EM m/z; 335 ([M + H]⁺)

55 Ejemplo D-2:

60 Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-2)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1, 1,27 g) y ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (1,10 g) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-1 (2), (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (D-2, 1,50 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 9,12 (s, 1H), 5,36-5,12 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,25-2,11

M, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
 EM m/z; 275 ([M + H]⁺)

Ejemplo D-3:

Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-aminoacetamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-3)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1, 500 mg) y ácido 2-(terc-butoxicarbonilo)aminoacético (455 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-1 (2), (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (D-3, 300 mg) en forma de un sólido incoloro.
 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 9,18 (s, 1H), 8,21-8,04 (m, 1H), 5,35-5,12 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,58-2,39 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,87 (br s, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H).
 EM m/z; 261 ([M + H]⁺)

Ejemplo D-4:

Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilbutanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-4)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1, 500 mg) y ácido (S)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)amino)3-metilbutanoico (564 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-1 (2), (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (D-4 133 mg) en forma de un sólido incoloro.
 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 9,09 (s, 1H), 5,32-5,13 (m, 1H), 3,74 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 2,65-2,35 (m, 1H) 2,31-2,12 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,05-0,90 (m, 6H).
 EM m/z; 303 ([M + H]⁺)

Ejemplo D-5:

Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-diaminohexanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-5)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1, 200 mg) y ácido (S)-2,6-bis((terc-butoxicarbonil)amino)hexanoico (360 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-1 (2), (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (D-5, 281 mg) en forma de un sólido incoloro.
 RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 9,21(s, 1H), 8,27(br s, 1H), 8,03(br s, 1H), 5,32-5,13(m, 1H), 3,95-3,85(m, 1H), 2,81-2,70(m, 2H), 2,62-2,40(m, 1H), 2,27-2,10(m, 1H), 2,07(dd, J = 2,7, 6,4 Hz, 1H), 1,95-1,69(m, 4H), 1,66-1,51(m, 2H), 1,47-1,36(m, 2H), 1,17(t, J = 7,2 Hz, 2H).
 EM m/z; 332 ([M + H]⁺)

Ejemplo D-6:

Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((2S,3S)-2-amino-3-metilpentanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-6)

el (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1, 500 mg) y ácido (2S,3S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilpentanoico (600 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-1 (2), (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (D-6, 662 mg) en forma de un sólido incoloro.
 RMN H¹ (600 MHz, METANOL-d4) δ = 5,40-5,21 (m, 1H), 3,84 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,75-2,53 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,08-1,86 (m, 3H), 1,76-1,57 (m, 1H), 1,32-1,17 (m, 1H), 1,10 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,04-0,93 (m, 3H).
 EM m/z; 317 ([M + H]⁺)

Ejemplo D-7:

Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilpentanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-7)

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo (D-1-1, 300 mg) y (S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-4-metilpentanoico (360 mg) de la misma manera que en el Ejemplo D-1 (2), (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (D-7, 240 mg) en forma de un sólido incoloro.
 RMN H¹ (600 MHz, METANOL-d4) δ = 5,42-5,23 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 2,74-2,56 (m, 1H), 2,34-2,19 (m, 2H) 2,00-1,89 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
 EM m/z; 317 ([M + H]⁺)

Ejemplo D-8:

Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((S)-2-aminopropanamida)propanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-8)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1, 300 mg) y ácido (S)-2-((S)-2-(terc-butoxicarbonil)propanamida)propanoico (405 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-1 (2), (3) y (4) para proporcionar el compuesto (D-8, 452 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, METANOL-d4) δ = 5,37-5,20 (m, 1H), 4,57 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,70-2,54, 1H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
EM m/z; 346 ([M + H]⁺)

Ejemplo D-9:

Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-3-fenilpropanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-9)

(1S,2S,3S,5R,6S)- 2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1, 150 mg) y ácido (S)-2-((S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpropanoico (207 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-1 (2), (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (D-9, 205 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, METANOL-d4) δ = 7,43-7,28 (m, 5H), 5,41-5,25 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,38-2,21 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H).
EM m/z; 351 ([M + H]⁺)

Ejemplo D-10:

Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-((S)-pirrolidin-2-(carboxamida))biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D -10)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1, 150 mg) y ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (168 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-1 (2), (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (D-10, 182 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, METANOL-d4) δ = 5,40-5,23(m, 1H), 4,32(dd, J = 6,6, 8,7 Hz, 1H), 3,46-3,37(m, 1H), 3,34-3,25(m, 1H), 2,73-2,59(m, 1H), 2,51-2,41(m, 1H), 2,33-2,22(m, 2H), 2,21-2,13(m, 1H), 2,11-2,00(m, 2H), 2,00-1,95(m, 1H), 1,94-1,89(m, 1H).
EM m/z; 301 ([M + H]⁺)

Ejemplo D-11:

Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((R)-2-amino-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-11)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1, 200 mg) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanoico (258 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-1 (2), (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (D-11, 54,0 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 9,28 (s, 1H), 5,35-5,12 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 2,66-2,36 (m, 3H), 2,29-2,10 (m, 2H), 2,08-1,82 (m, 6H), 1,73-1,64 (m, 1H).
EM m/z; 335 ([M + H]⁺)

Ejemplo D-12:

Síntesis de hidrocloruro de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((R)-2-aminopropanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-12)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dimetilo (D-1-1, 200 mg) y ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino) propanoico (196 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-1 (2), (3) y (4) para proporcionar el compuesto del título (D-12, 128 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 9,15 (s, 1H), 5,34-5,11 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 2,56-2,40 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,35 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
EM m/z; 275 ([M + H]⁺)

Ejemplo D-13:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((1-(((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-13)

- 5 (1) ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(terc-butoxicarbonil) amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-13-1)
- 10 El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV, 1,00 g) y 4,30 g de di-terc-butoxicarbonilo (4,30 g) se trajeron de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (1) para proporcionar ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-13-1, 1,30 g) como una masa amorfa incolora.
- 15 (2) (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dialilo (D-13-2)
- 20 25 A una solución de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-13-1, 1,30 g) en N,N-dimetilformamida (25 mL), se le añadieron bromuro de alilo (1,09 mL) y carbonato de potasio (1,18 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó tres veces con solución salina al 5% y una vez con salmuera, secuencialmente. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhídrico, la materia insoluble se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 100:0 - 60:40) para proporcionar (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dialilo (D-13-2, 1,49 g) en forma de un aceite incoloro.
- 30 35 (3) (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dialilo (D-13-3)
- 40 A (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dialilo (D-13-2, 1,49 g), se le añadió una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (24 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación la solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar la capa orgánica combinada una vez con salmuera y secar sobre sulfato de sodio anhídrico, el producto insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dialilo (D-13-3, 949 mg).
- 45 50 (4) (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((1-(((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dialilo (D-13-4)
- 55 (5) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((1-(((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-13)
- 60 El (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((1-(((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dialilo (D-13-4, 958 mg) se trató de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (4) para proporcionar el compuesto del título (D-13, 537 mg) como una forma amorfa incolora.
RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,79-6,62 (m, 1H), 5,85 (br s, 1H), 5,36-5,14 (m, 1H), 4,73-4,55 (m, 1H), 2,69-2,46 (M, 1H), 2,45-2,26 (m, 1H), 2,20-1,84 (m, 4H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,59-1,42 (m, 5H), 1,41-1,18 (m, 6H).
EM m/z: 440 ([M + Na]⁺)

Ejemplo D-14:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-((1-(isobutiloxi)etoxi)carbonil)aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-14)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dialilo (D-13-3, 800 mg) e isobutirato de 1-yodoetilo (1,37 g (1,1 g) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-13 (4) y (5) para proporcionar ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-((1-(isobutiloxi)etoxi)carbonil)aminobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-14, 87 mg) como una masa amorfica incolora.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 8,51(br s, 1H), 6,69-6,49(m, 1H), 5,25-4,98(m, 1H), 2,49-2,36(m, 1H), 2,22-2,06(m, 1H), 2,05-1,90(m, 1H), 1,79(br s, 1H), 1,75-1,62(m, 1H), 1,45-1,34(m, 3H), 1,05(m, 6H).
EM m/z; 384 ([M + Na]⁺)

Ejemplo D-15:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-15)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dialilo (D-15-1)

A una solución de trifosgeno (35 mg) en cloroformo (4 mL), se le añadió 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (45,9 mg) y una solución de N,N-diisopropiletilamina (0,18 mL) en tetrahidrofurano (4 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dialilo (D-13-3, 100 mg) en cloroformo (4 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó una vez con agua y una vez con salmuera, secuencialmente. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, la materia insoluble se filtró, el producto filtrado se concentró a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de gel de sílice, hexano:acetato de etilo = 90:10 - 70:30) para proporcionar (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dialilo (D-15-1, 60,0 mg) como una masa amorfica incolora.

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-15)

El (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)biciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxilato de dialilo (D-15-1, 1,25 g) se trató de la misma manera que en el Ejemplo A-1 (4) para proporcionar el compuesto del título (D-15, 94 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,25-5,07 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 4H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H).
EM m/z; 382 ([M + Na]⁺)

Ejemplo D-16:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-6-((1-(isobutiloxi)etoxi)carbonil)-2-((1-(isobutiloxi)etoxi)carbonil)amino)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (D-16)

El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-(isobutiloxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-8, 152 mg) e isobutirato de 1-yodoetilo (208 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-13 (4) y (5) para proporcionar el compuesto del título (D-16, 108 mg) como una masa amorfica incolora.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO d6) δ = 8,68-8,51 (m, 1H), 6,76-6,65 (m, 2H), 6,65-6,57 (m, 2H), 5,23-5,05 (m, 1H) 2,61-2,39 (m, 3H), 2,27-2,13 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 6H), 1,13-0,98 (m, 12H).

EM m/z; 498 ([M + Na]⁺)

Ejemplo D-17:

Síntesis de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-6-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (D-17)

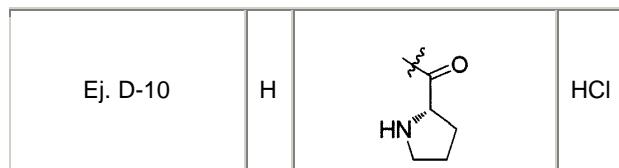
El ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico (A-16, 340 mg) y 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (154 mg) se trataron de la misma manera que en el Ejemplo D-15 (1) para proporcionar el compuesto del título (D-17, 53,0 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,25-5,09 (m, 1H), 4,99-4,86 (m, 4H), 2,56-2,43 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 7H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H).
 EM m/z: 494 ([M + Na]⁺)

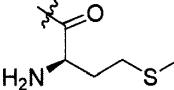
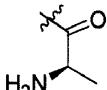
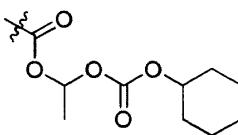
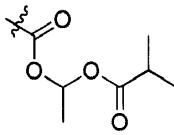
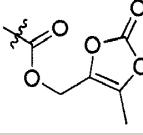
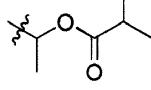
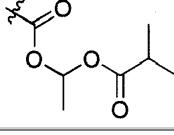
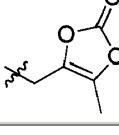
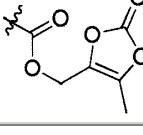
- 5 Los Ejemplos D-1 a D-17 se muestran en las Tablas 2-1 y 2-2.

[Tabla 2-1]

Núm. de Compuesto	R1	R3	Sal
Ej. D-1	H		HCl
Ej. D-2	H		HCl
Ej. D-3	H		HCl
Ej. D-4	H		HCl
Ej. D-5	H		2HCl
Ej. D-6	H		HCl
Ej. D-7	H		HCl
Ej. D-8	H		HCl
Ej. D-9	H		HCl



[Tabla 2-2]

Núm. de Compuesto	R1	R3	Sal
Ej. D-11	H		HCl
Ej. D-12	H		HCl
Ej. D-13	H		
Ej. D-14	H		
Ej. D-15	H		
Ej. D-16			
Ej. D-17			

Prueba 1: Ensayo de estabilidad en solución

- 5 Los Compuestos de la Invención (I) se sometieron a ensayo para determinar su estabilidad en soluciones que simulaban los fluidos digestivos gástricos y del intestino delgado identificados a continuación.
- 10 El porcentaje de residuos de los Compuestos de Invención (I) en una solución de ácido clorhídrico (pH 1,2) y tampón de fosfato 20 mM (pH 6,5) se midió de acuerdo con el siguiente método de ensayo.
- 15 Se disolvió un compuesto de ensayo en una solución de ácido clorhídrico (pH 1,2) que contenía ácido clorhídrico y cloruro de sodio o un tampón de fosfato 20 mM (pH 6,5) que contenía hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio y cloruro de sodio para preparar una solución con una concentración de aproximadamente 50 µg/mL (cerca de la solubilidad si no se disolviera). La solución se incubó a 37°C durante una

hora y la concentración del compuesto antes y después de la incubación se cuantificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para calcular el porcentaje de residuos del compuesto.

5 El porcentaje de residuos de compuestos representativos en la solución de ácido clorhídrico (pH 1,2) y el tampón de fosfato 20 mM (pH 6,5) se muestran en la siguiente Tabla 3.

[Tabla 3]

Núm. de Compuesto	Porcentaje de residuos del compuesto (%)	
	pH 1,2	pH 6,5
Ej. A-1	100	99
Ej. A-2	101	101
Ej. A-3	100	100
Ej. A-4	99	98
Ej. A-7	100	99
Ej. A-8	100	101
Ej. A-10	100	97
Ej. A-13	93	93
Ej. A-14	95	97
Ej. A-15	102	101
Ej. A-16	99	98
Ej. A-17	99	97
Ej. D-1	103	102
Ej. D-2	100	103
Ej. D-3	100	102
Ej. D-4	101	100
Ej. D-6	101	101
Ej. D-7	99	102

10 Como se demostró anteriormente, los Compuestos de la Invención eran altamente estables en las soluciones que simulaban los fluidos digestivos gástricos y del intestino delgado, por lo que se podría suponer que existirían como una forma de profármaco estable en el tracto digestivo.

Ensayo 2: Ensayo de Generación del Compuesto (IV) en Microsomas Hepáticos

15 Se realizó un ensayo para determinar el porcentaje de generación del Compuesto (IV) en microsomas hepáticos humanos y de mono para Compuestos de la Invención (I) de acuerdo con el siguiente método. Como control para la comparación, se utilizó una forma éster etílico del Compuesto (IV)

20 (Ejemplo de Referencia 1).

25 Se incubó un compuesto de ensayo ($37^{\circ}\text{C} \times 15 \text{ min}$) en un tampón de fosfato 0,250 M (pH 7,4) que contenía KCl 69 mM, junto con una fracción de microsoma hepático humano (Ms) (Xenotech/H630B/lote, 0810472) o una fracción Ms de mono (BD Biosciences/452413/lote, 94518) en presencia de un sistema de generación de NADPH (NADP 0,16 mM⁺, MgCl₂ 2,4 mM, Glucosa-6-fosfato 1,5 mM). Las concentraciones finales del compuesto de ensayo y la proteína Ms hepática se ajustaron a 3 μM y 1 mg de proteína/ml, respectivamente. A la mezcla de reacción incubada, se le añadieron 2 volúmenes de DMSO, seguido de agitación y centrifugación a 3000 rpm ($4^{\circ}\text{C} \times 10 \text{ min}$). El sobrenadante resultante se sometió a análisis mediante un sistema de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tandem (LC-MS/MS). El límite de cuantificación inferior fue de 0,3 μM tanto para el compuesto de ensayo como para el Compuesto (IV).

30 Los datos para la generación porcentual del Compuesto (IV) en microsomas hepáticos humanos y de mono se muestran en la siguiente Tabla 4 con respecto a los compuestos representativos.

[Tabla 4]

Porcentaje de generación (%) del compuesto IV en microsomas hepáticos		
Núm. de Compuesto	humano	mono
Ej. A-1	100	90
Ej. A-2	100	82
Ej. A-3	101	78
Ej. A-4	94	72
Ej. A-5	72	NT
Ej. A-6	90	NT
Ej. A-7	19	NT
Ej. A-8	36	38
Ej. A-9	56	NT
Ej. A-10	69	97
Ej. A-11	93	NT
Ej. A-12	94	NT
Ej. A-13	86	75
Ej. A-14	51	NT
Ej. A-15	22	NT
Ej. A-16	29	46
Ej. A-17	86	80
Ej. A-18	84	NT
Ej. A-18-4	NT	75
Ej. A-19	87	NT
Ej. A-21	87	93
Ej. de Ref. 1	< 10	NT

NT: No sometido a ensayo

El compuesto del Ejemplo de Referencia 1 se convirtió mediante el microsoma hepático humano en el Compuesto (IV) a un nivel muy bajo, permaneciendo sin cambios aproximadamente 100% (Ejemplo de Referencia 1). Por otra parte, los Compuestos de la Invención se convirtieron en el Compuesto (IV) a altos niveles y la conversión se llevó a cabo en los microsomas hepáticos tanto humanos como de mono, permitiendo de ese modo la suposición de la conversión de los profármacos en su compuesto parental.

Ensayo 3: Ensayo para la generación de Compuesto (IV) en sueros

Se realizó un ensayo para determinar el porcentaje de generación del Compuesto (IV) en sueros humanos y de mono para los Compuestos de la Invención (I) de acuerdo con el siguiente método. Como control para la comparación, se utilizó una forma de éster etílico del Compuesto (IV) (Ejemplo de Referencia 1).

Se añadió un compuesto de ensayo a suero humano o de mono para proporcionar una concentración 3 µM y la mezcla se incubó a 37°C durante un período de tiempo especificado. Posteriormente, a 50 µl de cada muestra incubada, se les añadieron 200 µl de una mezcla líquida de acetonitrilo/metanol que contenía una sustancia patrón interno, seguido de agitación y centrifugación (4°C x 10 min). El sobrenadante resultante se sometió a análisis de LC-MS/MS. El límite de cuantificación inferior fue de 0,03 µM tanto para el compuesto de ensayo como para el Compuesto (IV).

Los datos para la generación porcentual del Compuesto (IV) en sueros humanos y de mono se muestran en la siguiente Tabla 5 con respecto a los compuestos representativos.

[Tabla 5]

Porcentaje de generación (%) de Compuesto IV en sueros		
Núm. de Compuesto	humano	mono
Ej. A-16	75	80
Ej. A-17	37	NT
Ej. de Ref. 1	< 5	NT

NT: No sometido a ensayo

El compuesto del Ejemplo de Referencia 1 se convirtió mediante el suero humano en el Compuesto (IV) a un nivel muy bajo. Por otra parte, los Compuestos de la Invención se convirtieron en el Compuesto (IV) a altos niveles y la conversión se llevó a cabo en el suero tanto humano como de mono, permitiendo de ese modo la suposición de la conversión de los profármacos a su compuesto parental.

Ensayo 4: Ensayo para Determinar el Porcentaje de Generación del Compuesto (IV) en S9 de Intestino Delgado Humano

Se realizó un ensayo para determinar el porcentaje de generación del Compuesto (IV) en S9 de intestino humano para los Compuestos de la Invención (I) de acuerdo con el siguiente método.

Los Compuestos de la Invención se incubaron ($37^{\circ}\text{C} \times 1\text{ h}$) en un tampón de fosfato 0,1 M (pH 7,4) junto con una fracción S9 de intestino humano (Xenotech, LLC/CP710571/Lote, 710571) en presencia de Mg^{2+} (5 mM), Ca^{2+} (5 mM) y Zn^{2+} (0,1 mM). Las concentraciones finales de cada Compuesto de la Invención y la proteína S9 de intestino delgado se ajustaron a 3 μM y 1 mg de proteína/ml, respectivamente. A la mezcla de reacción incubada, se le añadieron 3 volúmenes de DMSO, seguido de agitación y centrifugación a 3000 rpm ($4^{\circ}\text{C} \times 10\text{ min}$). El sobrenadante resultante se sometió a análisis mediante un sistema de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tandem (LC-MS/MS). El límite de cuantificación inferior fue de 0,3 μM tanto para los Compuestos de la Invención (I) como para el Compuesto (IV).

El sistema LC-MS/EM utilizado en la medición se equipó con Waters XBridge Amide (3,5 μm , 50 mm \times 4,6 mm ID), Waters Atlantis T3 (3 μm , 50 mm \times 4,6 mm ID) o Shimadzu Shim-pack XR (2,2 μm , 30 mm \times 3,0 mm ID) como una columna de separación. La fase móvil era una solución de ácido fórmico/acetonitrilo al 0,1% o una solución de ácido fórmico/metanol al 0,1% (caudal: 0,7-1,3 mL/min) y el analito se eluyó en un modo de gradiente lineal. La detección de MS/EM de Compuestos de la Invención (I) y Compuesto (IV) se realizó utilizando un sistema API4000 o Triple quad 5500 con interfaz TurbolonSpray (ambos productos de AB SCIEX) en un modo de detección de iones positivo o negativo. El porcentaje de generación del Compuesto (IV) en el intestino delgado S9 humano se muestra en la siguiente Tabla 6 con respecto a los Compuestos de la Invención.

[Tabla 6]

Núm. de Compuesto	Porcentaje de generación (%) de compuesto IV en S9 de intestino delgado humano
Ej. D-1	20,9
Ej. D-2	17,8
Ej. D-3	< 10
Ej. D-4	< 10
Ej. D-5	25,9
Ej. D-6	< 10
Ej. D-7	11,7
Ej. D-8	11,7
Ej. D-9	< 10
Ej. D-10	< 10
Ej. D-11	< 10

Como se puso de manifiesto, la conversión de los Compuestos de la Invención (I) sometidos a ensayo en el Compuesto (IV) se llevó a cabo en S9 de intestino delgado humano.

Ensayo 5: Medición de las concentraciones plasmáticas del compuesto (IV) en mono

Se realizó un ensayo para medir la concentración plasmática del Compuesto (IV) tras la administración oral del Compuesto (IV) y Compuestos de la Invención (I) de acuerdo con el siguiente método.

- 5 El compuesto (IV) o Compuestos de Invención (I) se administraron oralmente a monos cynomolgus macho (en condiciones de alimentación) a una dosis de 4,92 µmoles/kg (vehículo: solución de metilcelulosa (MC) al 0,5%, administrada a una dosis de 5 mL/kg).
- 10 Dos y cuatro horas después de la administración oral, se tomaron aproximadamente 0,7 mL de sangre de la vena cefálica (anticoagulante: EDTA-2K). El plasma recuperado por centrifugación (3000 rpm, 4°C x 10 min) se almacenó congelado a -80°C hasta su uso para su análisis. En el caso del análisis, se descongelaron 50 µl de la muestra de plasma bajo enfriamiento con hielo y después de añadir 200 µl de una mezcla líquida de acetonitrilo/metanol que contenía una sustancia patrón interno, la mezcla resultante se agitó y centrifugó (4°C x 10 min); el sobrenadante resultante se sometió a análisis de LC-MS/MS. Los límites de cuantificación inferiores de los Compuestos de la Invención (I) y del Compuesto (IV) fueron de 1 ng/ml y 3 ng/ml, respectivamente.
- 15

Los datos para la concentración plasmática del Compuesto (IV) después de la administración oral de los compuestos representativos se muestran en la siguiente Tabla 7.

- 20

[Tabla 7]

Núm. de Compuesto	Concentración (ng/mL) del Compuesto IV en plasma de mono	
	Después de 2 h	Después de 4 h
Compuesto IV	8,15	18,8
Ej. A-1	197	270
Ej. A-2	305	302
Ej. A-3	277	271
Ej. A-10	94,9	119
Ej. A-16	55,4	52,0
Ej. A-18-4	309	412
Ej. A-21	364	387
Ej. D-1	141	128

Como se muestra en lo anterior, los Compuestos de la Invención (I) administrados oralmente registraron mejoras sobresalientes en la concentración plasmática del Compuesto (IV) sobre el Compuesto (IV) administrado por vía oral.

- 25

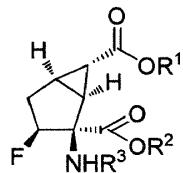
Aplicabilidad industrial

- 30 Se ha revelado que los Compuestos de la Invención son muy útiles como profármacos del Compuesto (IV) que tiene una acción fuerte sobre los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2. Por lo tanto, los Compuestos de la Invención o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como agentes para el tratamiento o prevención de afecciones que son controladas por los agonistas metabotrópicos del receptor de glutamato del grupo 2, tales como esquizofrenia, trastorno de ansiedad y sus afecciones relacionadas, depresión, trastorno bipolar, epilepsia y otras afecciones neuropsiquiátricas y dependencia de fármacos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento asociados con rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiencia cerebral, trastornos de la médula espinal,cefalopatía y otras afecciones neurológicas.
- 35

REIVINDICACIONES

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

[Fórmula 1]

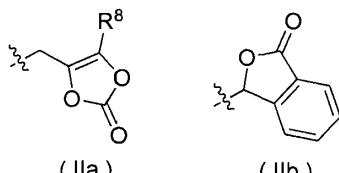


(I)

5

[en donde R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, la fórmula -(CR⁴R^{4'})-O-CO-R⁵ o -(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷, o la siguiente fórmula (IIa) o (IIb):]

[Fórmula 2]



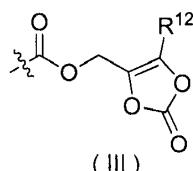
(IIa)

(IIb)

10

R³ es un átomo de hidrógeno, la fórmula -(AA)n-H, -CO-O-(CR⁹R^{9'})-O-CO-R¹⁰ o -CO-O-(CR⁹R^{9'})-O-CO-O-R¹¹, o la siguiente fórmula (III):

[Fórmula 3]



(III)

15

en donde R⁴ y R^{4'}, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

R⁵ es un grupo alquilo C1-C10, un grupo cicloalquilo C3-C8, (estando el grupo cicloalquilo C3-C8 sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo C1-C6), un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6), o un grupo fenilo (estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C1-C6);

R⁶ y R^{6'}, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; R⁷ es un grupo alquilo C1-C10, un grupo cicloalquilo C3-C8, (estando el grupo cicloalquilo C3-C8 sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo C1-C6), un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6), o un grupo arilo (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C1-C6);

R⁸ es un grupo alquilo C1-C6 o un grupo fenilo;

R⁹ y R^{9'}, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; R¹⁰ es un grupo alquilo C1-C10, un grupo cicloalquilo C3-C8, (estando el grupo cicloalquilo C3-C8 sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo C1-C6), un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6), o un grupo fenilo (estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C1-C6);

R¹¹ es un grupo alquilo C1-C10, un grupo cicloalquilo C3-C8, (estando el grupo cicloalquilo C3-C8 sustituido opcionalmente con uno a tres grupos alquilo C1-C6), un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6), o un grupo arilo (estando el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C1-C6);

R¹² es un grupo alquilo C1-C6 o un grupo fenilo;

AA es un grupo aminoacilo; y

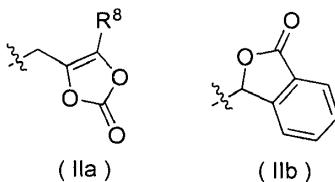
n es un número entero de 1 a 3,

siempre que se excluya un compuesto en el que R^1 , R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno está excluido] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula (I), R³ es un átomo de hidrógeno, o una
de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde, en la fórmula (I), R^1 es la fórmula $-(CR^4R^4)-O-CO-R^5$ (en donde R^4 , R^4 y R^5 se definen como en la reivindicación 1) o $-(CR^6R^6)-O-CO-O-R^7$ (en donde R^6 , R^6 y R^7 se definen como en la reivindicación 1) o la siguiente fórmula (IIa) o (IIb):

[Fórmula 4]



15 en donde R⁸ se define como en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde, en la fórmula (I), R^1 es la fórmula $-(CR^4R^4)-O-CO-R^5$ (en donde R^4 , R^4 y R^5 se definen como en la reivindicación 1) o $-(CR^6R^6)-O-CO-O-R^7$ (en donde R^6 , R^6 y R^7 se definen como en la reivindicación 1), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde, en la fórmula (I), R¹ es la fórmula -(CR⁴R⁴ⁱ)-O-CO-R⁵
 o -(CR⁶R⁶ⁱ)-O-CO-O-R⁷, en donde R⁵ es un grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido
 con uno a tres grupos metilo); R⁷ es un cicloalquilo C3-C8 sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6 o es un
 grupo adamantilo (estando el grupo adamantilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C6); y R⁴,
 R⁴ⁱ, R⁶ y R⁶ⁱ se definen como en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde, en la fórmula (I), R² es un átomo de hidrógeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula (I), R^1 y R^2 son cada uno un átomo de hidrógeno; R^3 es la fórmula -(AA) n -H, en donde AA es un grupo aminoacilo y n es 1 ó 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde, en la fórmula (I), R³ es la fórmula -(AA)n-H, en donde AA es un grupo aminoacilo derivado de un aminoácido natural y n es 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

40 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantano-1-carbonil)oxi)metoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 45 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 50 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-((3,5-dimetiladamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((octanoiloxi)metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((benzoiloxi)metoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 55 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-((ciclooctiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((4,4-dimetilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-

fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantan-1-iloxi)carbonil)oxi)metoxi)carbonil)-2-amino-3-
 fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-(((adamantan-1-iloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-
 fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)
 metoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 éster de 6-(3-ftalidilo) de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-aminoacetamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilbutanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-diaminohexanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilpentanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((S)-2-aminopropanamida)propanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-
 dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-3-fenilpropanamida)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2,6-dicarboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((S)-1-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-
 metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((R)-1-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-
 metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico,
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-
 fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico, y
 ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((adamantano-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-
 fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico.

- 5 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantano-1-
 carbonil)oxi)metoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de sus sales
 farmacéuticamente aceptables.
- 10 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantano-1-
 carbonil)oxi)etoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente
 aceptables.
- 15 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-
 (((1R,2S,5R)-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de sus sales
 farmacéuticamente aceptables.
- 20 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((1-
 ((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de sus sales
 farmacéuticamente aceptables.
- 25 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((S)-1-
 (((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de
 sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((R)-1-
 (((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de
 sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 35 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((adamantano-1-
 carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3,1,0]hexano-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente
 aceptables.
- 40 17. Un fármaco que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una de
 sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 45 18. Un fármaco que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una de
 sus sales farmacéuticamente aceptables, para la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada del
 grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno de ansiedad y sus enfermedades relacionadas, depresión, trastorno
 bipolar, epilepsia, trastornos del desarrollo, trastornos del sueño y otras enfermedades neuropsiquiátricas, y
 dependencia de fármacos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de
 Parkinson, trastornos del movimiento asociados con rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiencia cerebral,
 trastornos de la médula espinal, cefalopatía y otras enfermedades neurológicas.