

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 968**

51 Int. Cl.:

C07C 45/48	(2006.01)	C07B 61/00	(2006.01)
B01J 31/02	(2006.01)	C07C 227/22	(2006.01)
C07C 45/45	(2006.01)	C07C 45/41	(2006.01)
C07C 45/51	(2006.01)		
C07C 47/21	(2006.01)		
C07C 49/727	(2006.01)		
C07C 51/38	(2006.01)		
C07C 57/03	(2006.01)		
C07C 227/18	(2006.01)		
C07C 229/32	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2012 PCT/JP2012/064416**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12169475**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2012 E 12796945 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2719677**

54 Título: **Procedimiento de producción de un compuesto bicíclico vía transposición de Claisen**

30 Prioridad:

08.06.2011 JP 2011127958

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

16.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NAKAMURA, YOSHITAKA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 649 968 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de producción de un compuesto bicíclico vía transposición de Claisen

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de una mezcla de un compuesto representado por la fórmula general (I) y un compuesto representado por la fórmula general (II).

Antecedentes de la técnica

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

10 Varios tipos de ligandos $\alpha_2\delta$ se conocen en la actualidad como fármacos terapéuticos para el dolor neuropático. Los ejemplos de ligandos $\alpha_2\delta$ incluyen gabapentina y pregabalina. Los ligandos $\alpha_2\delta$ tales como estos compuestos son útiles para el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático o similares (por ejemplo, literatura de patente 1). Otros compuestos se divulgan, por ejemplo, en las literaturas de patente 2, 3 y 4.

15 Además, el presente solicitante ha informado previamente acerca de un $\alpha_2\delta$ y un procedimiento para la producción del mismo en las literaturas de patente 5 y 6.

Lista de citas**Literatura de patente**

Literatura de patente 1: US 2006/154929

Literatura de patente 2: US 2003/220397

20 Literatura de patente 3: US 2004/152779

Literatura de patente 4: US 2003/78300

Literatura de patente 5: US 2010/249229 (EP 2192109 A1)

Literatura de patente 6: US 2010/110361

Literatura no de patentes

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

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

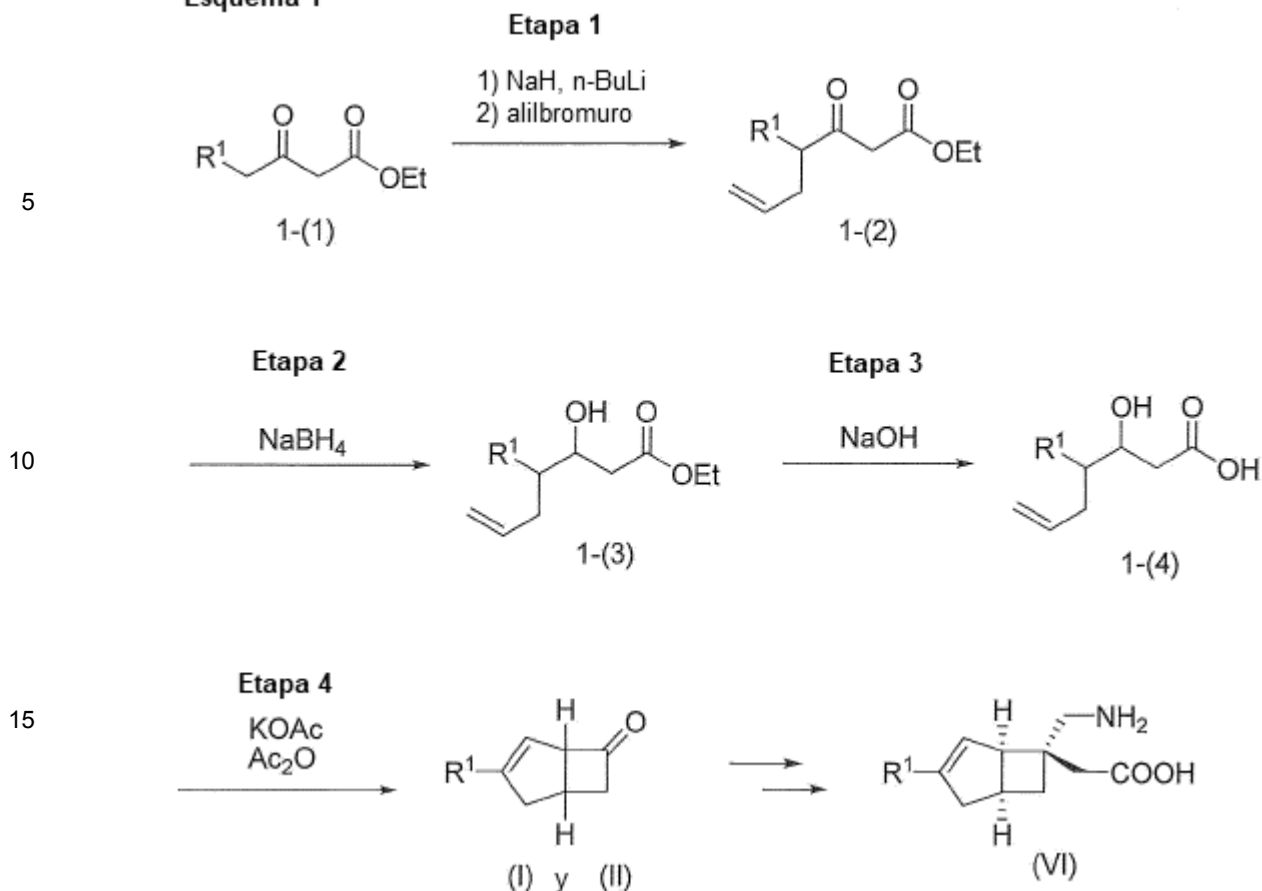
Sumario de la invención**Problema técnico**

30 Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la producción de un intermedio de un derivado de γ -aminoácido bicíclico.

Aunque las literaturas de patente 5 o 6 han informado acerca de un procedimiento de producción tal como se describe en el Esquema 1, los presentes inventores han continuado estudios diligentes para abordar los problemas de (1) mejorar los rendimientos de la Etapa 1 a la Etapa 4, (2) conseguir la producción usando materiales de partida más baratos, y (3) facilitar la agitación en la Etapa 4 para mejorar la reproducibilidad. Por consiguiente, los presentes inventores han resuelto los problemas y han completado la presente invención.

35

Esquema 1

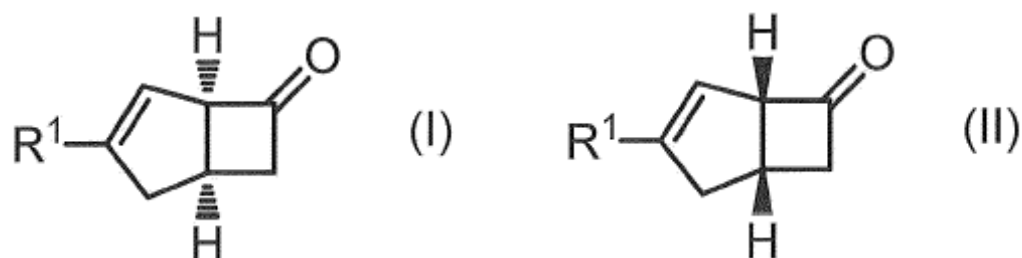


en el que el sustituyente se define como sigue: R¹: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

20 Snider B, et al., J. Org.Chem., 1988, vol.53, N° 22, páginas 5320-5328 y Whittaker M, et al., Can.J.Chem., 1985, vol. 63, páginas 2844-2852 divulgan la obtención de 4-pentenal mediante oxidación de 4-penten-1-ol, y la condensación del 4-pentenal con ácido malónico en presencia de una base para producir ácido 2,6-heptadienoico. Snider B, et al., J. Org. Chem., 1988, vol. 53, N° 22, páginas 5320-5328 divulga además una reacción de cicloadición intramolecular para producir biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona, haciendo reaccionar ácido 2,6-heptadienoico con (1) cloruro de oxalilo en benceno a reflujo y (2) trietilamina en benceno a reflujo. Brannock K C, J. Am. Chem. Soc, 1959, vol. 81, páginas 3379-3383 y el documento WO 2006/075596 A1 divulgan la producción de 4-pentenales sustituidos mediante reordenamiento de éteres alil-alquénlicos.

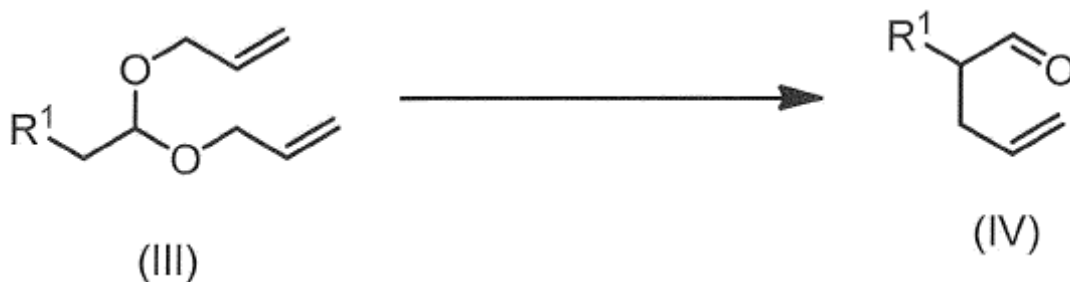
Solución al problema

30 Se describe un procedimiento para la producción de una mezcla de un compuesto representado por la fórmula general (I) y un compuesto representado por la fórmula general (II):



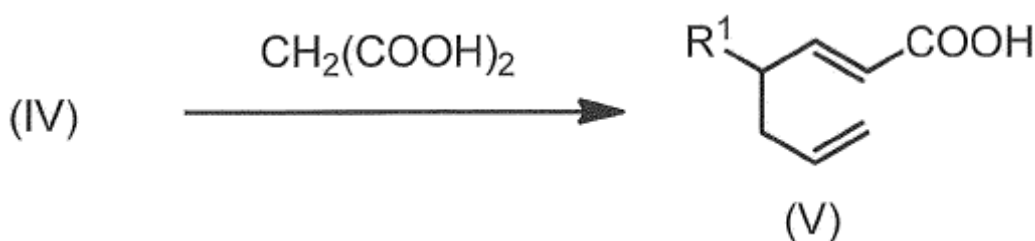
en las que R¹ es un grupo etilo, que comprende

(1) calentar un compuesto representado por la fórmula general (III) en presencia de un anhídrido de ácido o un anhídrido de ácido y un ácido para producir un compuesto representado por la fórmula general (IV):



en las que R¹ es un grupo etilo,

(2) calentar el compuesto representado por la fórmula general (IV) con ácido malónico en presencia de una base o una base y un catalizador para producir un compuesto representado por la fórmula general (V):



15 en la que R¹ es un grupo etilo, y

(3) calentar el compuesto representado por la fórmula general (V) en presencia de un anhídrido de ácido y una amina terciaria para producir la mezcla del compuesto representado por la fórmula general (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).

20 En dicho procedimiento, el anhídrido de ácido usado en (1) es anhídrido acético. En dicho procedimiento, el ácido usado en (1) es ácido maleico. En dicho procedimiento, la base usada en (2) es piridina. En dicho procedimiento, el catalizador usado en (2) es piperidina o morfolina. En dicho procedimiento, el anhídrido de ácido y la amina terciaria usados en (3) son anhídrido acético y trietilamina, respectivamente.

Efectos ventajosos de la invención

25 El procedimiento de producción según la presente invención puede proporcionar un intermedio de un derivado de γ -aminoácido bicíclico.

30 El procedimiento de producción de la presente invención puede producir el compuesto de interés usando sólo materiales de partida baratos y elimina la necesidad de usar reactivos que tengan un alto riesgo de inflamación, tales como hidruro de sodio, n-butil-litio o borohidruro sódico. Además, el procedimiento de producción de la presente invención puede producir eficientemente el compuesto de interés debido a que el procedimiento permite etapas de producción continuas sin aislar un compuesto de bajo punto de ebullición y permite la reacción en un sistema homogéneo.

Descripción de realizaciones

(1) Reacción de transposición de Claisen (Esquema 2)

35 Un compuesto representado por la fórmula general (III) se hace reaccionar bajo condiciones de reacción de transposición de Claisen para producir un compuesto representado por la fórmula general (IV).



en el que R¹ es un grupo etilo.

El anhídrido de ácido usado en esta reacción es preferentemente anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butanoico, anhídrido succínico o similares, más preferentemente anhídrido acético.

5 En esta reacción, podría no usarse un catalizador. La adición de un ácido en una cantidad catalítica puede promover la reacción. El ácido usado como catalizador es preferentemente un ácido carboxílico, más preferentemente ácido maleico.

En esta reacción, podría no usarse un disolvente. El uso de un disolvente polar aprótico tal como dimetilacetamida puede promover la progresión de la reacción.

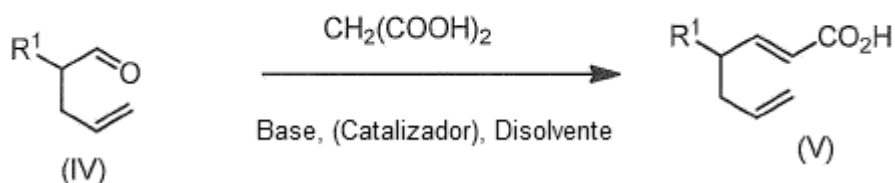
10 Esta reacción puede ser realizada preferentemente en aproximadamente 10 a 30 horas mediante calentamiento aproximadamente entre 100 y 130°C.

(2) Reacción de condensación de Knoevenagel (reacción de Doebner, Esquema 3)

El compuesto representado por la fórmula general (IV) se hace reaccionar bajo condiciones de reacción de condensación de Knoevenagel para producir un compuesto representado por la fórmula general (V).

Esquema 3

15



20 en el que R¹ es un grupo etilo.

La base usada en esta reacción es preferentemente piridina. La adición, por ejemplo, de piperidina o morfolina como catalizador puede promover suavemente la reacción.

Esta reacción se lleva a cabo por calentamiento, preferentemente calentando a 70°C o más.

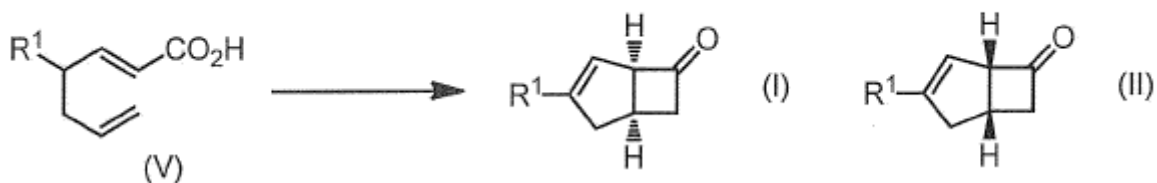
El disolvente usado en esta reacción es preferentemente piridina, acetonitrilo o tolueno.

25 (3) [2+2] Reacción de cicloadición (Esquema 4)

El compuesto representado por la fórmula general (V) se hace reaccionar en condiciones de reacción de cicloadición [2+2] para producir un compuesto representado por la fórmula general (I) y un compuesto representado por la fórmula general (II).

Esquema 4

30



en el que R¹ es un grupo etilo.

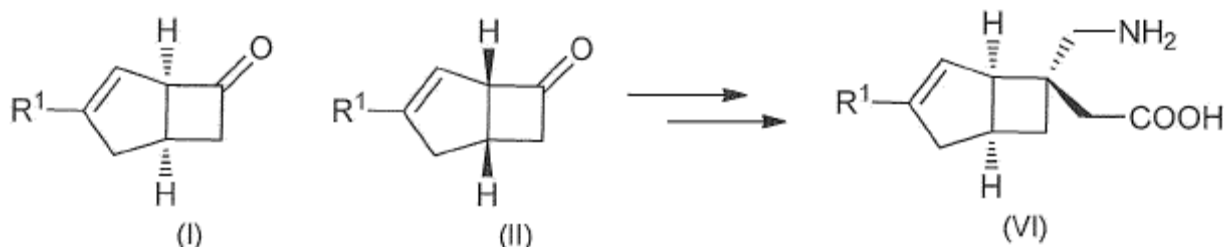
35 El anhídrido de ácido usado en esta reacción es preferentemente anhídrido acético, anhídrido propiónico o anhídrido butírico, más preferentemente anhídrido acético.

La amina terciaria usada en esta reacción es preferentemente trietilamina, tripropilamina, tributilamina o N-metilmorfolina, más preferentemente trietilamina.

40 El disolvente usado en esta reacción es preferentemente un disolvente aprótico que incluye N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, más preferentemente N,N-dimetilacetamida.

Esta reacción procede por calentamiento. La temperatura de reacción es preferentemente de 100 a 120°C. En este caso, el tiempo de reacción es de 5 a 10 horas.

Un compuesto representado por la fórmula general (VI) puede producirse mediante el procedimiento descrito en la literatura de patente 6 (WO 2010/110361) anterior usando el compuesto representado por la fórmula general (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).



Debido a que los compuestos representados por la fórmula general (VI), que tienen grupos amino y/o carboxilo en la estructura, forman sales mediante reacción con un ácido o una base, una "sal", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a estas sales.

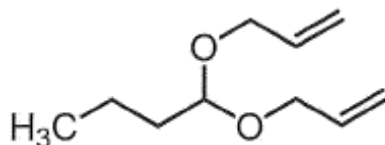
El compuesto representado por la fórmula general (VI), cuando se deja en el aire o se recristaliza, puede asociarse con agua adsorbida mediante absorción de agua para formar un hidrato. Dichos hidratos están abarcados también por las sales de la presente invención.

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

Ejemplos

(Ejemplo 1) 3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona

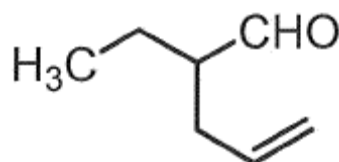
(1-a) 1,1-bis(aliloxi)butano



Se disolvieron butanal (100 ml, 1,11 mol) y alcohol alílico (100 g, 1,72 mol) en hexano (400 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución, se añadió sulfato de magnesio (82,90 g, 0,69 moles) y la mezcla se agitó. Esta mezcla se enfrió a 10°C o menos, y se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (3,28 g, 0,017 moles). La mezcla de reacción se agitó a 15°C o menos durante 1 hora y se calentó a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), seguido de agitación adicional durante aproximadamente 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 10°C o menos, y se añadieron carbonato de potasio (2,38 g) y agua (400 ml) a la misma en este orden. La mezcla se agitó hasta que la sustancia insoluble se disolvió. La capa orgánica se separó y a continuación se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se separó mediante destilación (aproximadamente 20 mmHg, 80-85°C) para obtener el compuesto del título (132,83 g, rendimiento: 91%, sustancia oleosa incolora).

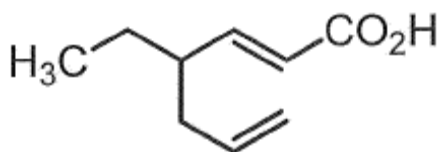
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (t, 3H, $J=7,4$ Hz), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 2H), 4,01 (dd, 2H, $J=5,6, 12,0$ Hz), 4,09 (dd, 2H, $J=5,6, 12,0$ Hz), 4,61 (t, 1H, $J=5,8$ Hz), 5,16 (dd, 2H, $J=1,6, 10,8$ Hz), 5,29 (dd, 2H, $J=1,6, 17,2$ Hz), 5,92 (ddt, 2H, $J=10,8, 17,2, 5,6$ Hz).

(1-b) 2-etilpent-4-enal



Se disolvió 1,1-bis(aliloxi)butano (102,15 g, 0,60 mol) en N,N-dimetilacetamida (306 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución, se añadieron anhídrido acético (170 ml, 1,80 moles) y ácido maleico (3,48 g, 0,03 moles) y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se calentó a entre 120 y 125°C, se agitó a esta temperatura durante 24 horas y a continuación se enfrió a 10°C o menos. A la mezcla de reacción, se añadieron tolueno (410 ml) y agua (410 ml), y se añadió lentamente una solución acuosa de hidróxido sódico al 25% (586 ml) con agitación para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con tolueno (210 ml), y el extracto se combinó con la capa orgánica y a continuación se lavó con agua (102 ml) y solución salina al 20% (102 ml) en este orden. La capa orgánica se filtró para eliminar la materia insoluble. A continuación, el producto obtenido se usó en la siguiente etapa sin ser concentrado o purificado. La solución del producto bruto obtenido de esta manera se analizó mediante cromatografía de gases y, por consiguiente, contenía 2-etilpent-4-enal (58,44 g, rendimiento: 87%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, 3H, $J=7,4$ Hz), 1,53-1,61 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 1H), 2,21-2,34 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 1H), 5,04-5,11 (m, 2H), 5,75 (ddt, 1H, $J=10,0, 17,2, 7,0$ Hz), 9,62 (d, 1H, $J=2,0$ Hz).

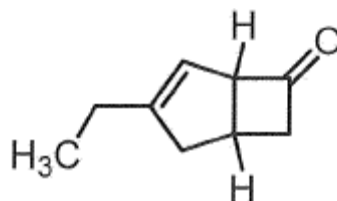
(1-c) Ácido (2E)-4-etilhepta-2,6-dienoico



Se añadieron, en este orden, ácido malónico (93,74 g, 0,90 moles), acetonitrilo (306 ml), morfolina (26 ml, 0,30 moles) y piridina (97 ml, 1,20 moles) a la solución de 2-etilpent-4-enal (58,44 g) en tolueno obtenida mediante el procedimiento descrito anteriormente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó lentamente a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1 hora. Después de agitar a aproximadamente 80°C durante 13,5 horas, se añadió ácido malónico (6,24 g, 0,06 mol) a la misma y la mezcla se agitó adicionalmente a aproximadamente 80°C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua (408 ml), y se añadió ácido clorhídrico concentrado (130 ml) para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con tolueno (153 ml), y el extracto se combinó con la capa orgánica, seguido de dos extracciones del compuesto de interés en capas acuosas usando una solución acuosa 2 M de NaOH (360 ml x 1 y 90 ml x 1). Las capas acuosas se combinaron y a continuación se ajustaron para que fueran ácidas mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (80 ml), seguido de dos extracciones con tolueno (cada una con 204 ml). Las capas orgánicas se combinaron y a continuación se lavaron con agua (102 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (100,57 g, sustancia oleosa de color amarillo).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H, $J=7,4$ Hz), 1,32-1,42 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 3H), 5,00-5,06 (m, 2H), 5,65-5,76 (m, 1H), 5,80 (d, 1H, $J=15,8$ Hz), 6,90 (dd, 1H, $J=8,4, 15,8$ Hz).

(1-d) 3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona

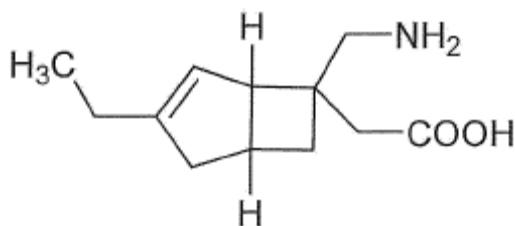


Se disolvió ácido (2E)-4-etilhepta-2,6-dienoico (100,57 g) obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente en N,N-dimetilacetamida (255 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución, se añadieron anhídrido acético (108 ml, 1,14 moles) y trietilamina (79 ml, 0,57 moles). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a entre 115 y 117°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron n-hexano (510 ml) y agua (714 ml) a la misma para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a dos extracciones con hexano (cada una con 255 ml), y todas las capas orgánicas se combinaron y a continuación se lavaron con una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (102 ml) y agua (102 ml), en este orden. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se separó mediante destilación (90-100°C, aproximadamente 25 mmHg) para obtener el compuesto del título (50,92 g, sustancia oleosa incoloro) (rendimiento total de 1,1-bis(aliloxi)butano: 62%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, 3H, $J=7,4$ Hz), 2,14 (q, 2H, $J=7,4$ Hz), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,75-2,86 (m, 3H), 3,16-3,25 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 5,20-5,24 (m, 1H).

(Ejemplo de referencia 1)

Ácido [6-aminometil-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético



5

(1-a) 4-etil-3-hidroxihept-6-enoato de etilo

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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,91 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,28 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,43-1,55 (2H, m), 1,98-2,28 (2H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,88-2,93 (1H, m), 4,07-4,10 (1H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 5,01-5,09 (2H, m), 5,75-5,86 (1H, m).

(1-b) Ácido 4-etil-3-hidroxihept-6-enoico

Se disolvió 4-etil-3-hidroxihept-6-enoato de etilo (3,64 g, 18,2 mmol) en una solución 2 N de hidróxido potásico en metanol (120 ml) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A partir de la solución de reacción, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se añadió a continuación una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (200 ml), seguido de extracción con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo, seguido de nuevo de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (3,14 g, <100%, mezcla de diastereómeros). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,91-0,96 (3H, m), 1,39-1,52 (3H, m), 2,01-2,28 (2H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,03-5,10 (2H, m), 5,74-5,86 (1H, m).

(1-c) 3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilidenacetato de tert-butilo

Se disolvió ácido 4-etil-3-hidroxihept-6-enoico (3,13 g, 18,2 mmol) en anhídrido acético (15 ml). A la solución, se añadió acetato de potasio (4,27 g, 43,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 100 minutos. La solución de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 3,5 horas para formar "3-etilbiciclo[3.2.0]hept-6-en-6-ona" en la solución de reacción. A la solución de reacción se añadieron a continuación agua helada y tolueno, y esta mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se separó en capas acuosa y orgánica mediante la adición de solución salina saturada (50 ml) y tolueno (20 ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y solución salina saturada, en este orden, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se añadió a una solución de reacción preparada mediante la adición de hidruro de sodio (> 65% de aceite, 761,9 mg, 20 mmol) a una solución de dimetoxifosforilacetato de tert-butilo (4,48 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. La solución de reacción se separó en capas acuosa y orgánica mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina saturada. La capa

50

acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, a continuación, se lavaron con solución salina saturada, y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto de interés como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (1,32 g, 31%, mezcla E/Z).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm:

Isómero principal: 1,06 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 2,07-2,22 (3H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 3,30 (1H, ddt, J=8,6, 18,4, 2,7 Hz), 3,86-3,88 (1H, m), 5,22-5,23 (1H, m), 5,45-5,47 (1H, m).

Isómero secundario: 1,08 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,49 (9H, s), 2,07-2,21 (3H, m), 2,43-2,47 (1H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 4,28-4,31 (1H, m), 5,35-5,38 (1H, m), 5,45-5,47 (1H, m).

(1-d) [3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo

Se disolvió 3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilidenacetato de tert-butilo (1,32 g, 5,63 mmol) en nitrometano (7 ml). A la solución, se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,2 ml, 7,3 mmol), y la mezcla se calentó con agitación a 50-60°C durante 7 horas. La mezcla se dejó enfriar, y a continuación se añadió a la misma una disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de potasio, seguido de extracción con acetato de etilo. A continuación, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto de interés como una sustancia oleosa incolora (1,39 g, 84%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,09 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,46 (9H, s), 1,52 (1H, dd, J=7,6, 13,2 Hz), 2,06 (1H, d, 16,6 Hz), 2,14 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,30 (1H, ddd, J=2,4, 7,6, 13,2 Hz), 2,47 (2H, s), 2,49 (1H, dd, J=7,6, 16,6 Hz), 2,86 (1H, quint, J=7,6 Hz), 3,21-3,22 (1H, m), 4,75 (1H, d, J=11,7 Hz), 4,84 (1H, d, J=11,7 Hz), 5,27 (1H, s).

(1-e) Ácido [6-aminometil-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

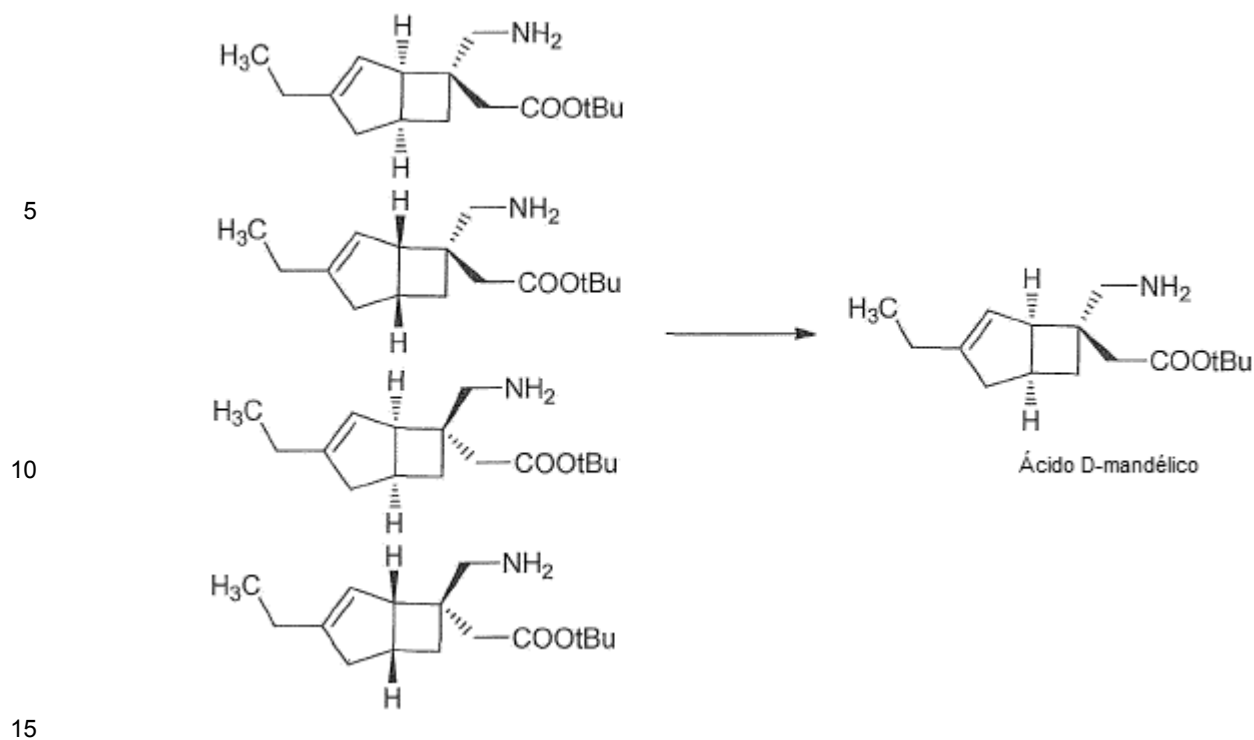
Se disolvió [3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo (1,09 g, 4,71 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml). A la solución, se añadieron polvo de hierro (1,32 g, 23,5 mmol) y cloruro de amonio (249,6 mg, 4,71 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas bajo calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar, a continuación, se diluyó con solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo, y se filtró a través de Celite para eliminar la materia insoluble. El filtrado se separó en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano. A la suspensión, se añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió mediante filtración, a continuación, se lavó con diclorometano, y a continuación se secó para obtener el compuesto de interés como un polvo de color blanco (425,1 mg, 43%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,10 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,48 (1H, dd, J=7,5, 12,5 Hz), 2,03-2,08 (2H, m), 2,14 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,46 (1H, d, J=16,2 Hz), 2,46-2,53 (1H, m), 2,51 (1H, d, J=16,2 Hz), 2,85 (1H, quint, J=7,5 Hz), 3,09-3,10 (1H, m), 3,14 (1H, d, J=13,0 Hz), 3,18 (1H, d, J=13,0 Hz), 5,38 (1H, dd, J=1,7, 3,7 Hz).

(Etapas de realización de resolución óptica a partir de la mezcla diastereomérica)

(Ejemplo de referencia 2)

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



20

Se añadió acetonitrilo (4,7 l, 8,6 v/p) a [6-aminometil-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo (627,0 g, neto: 543,6 g, 2,05 mol, mezcla diastereomérica 85:15), y la mezcla se agitó a 40°C. A la solución de reacción, se añadió ácido D-mandélico (116,3 g, 0,76 mmol, 0,37 eq.) y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora y a continuación se dejó enfriar lentamente a 3°C. Después de agitar a 3°C durante 1 hora, el cristal resultante se recogió mediante filtración. A continuación, el cristal se secó bajo presión reducida a la condición de 40°C para obtener D-mandelato de [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo como un polvo de color blanco (251,2 g, rendimiento: 29,4%, 97,6% ee, 99,6% de).

25

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,04 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 1,28-1,35 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,96-2,11 (4H, m), 2,28 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 2,33 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 2,36-2,40 (1H, m), 2,72 (1H, quint, $J=7,6$ Hz), 3,00 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 3,03 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 3,31 (1H, br s), 4,54 (1H, s), 5,21 -5,23 (1H, m), 7,13 -7,25 (3H, m), 7,35 -7,37 (2H, m).

$[\alpha]_{20}^D$ -104,4° (C=0,108, MeOH).

30

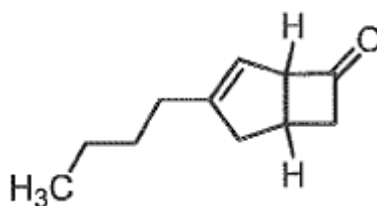
35

Calc. anal. para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_5$: C, 69,04; H, 8,45; N, 3,35; Encontrado: C, 69,15; H, 8,46; N, 3,46. y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua (480 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (130 ml) para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a extracción con tolueno (180 ml), y el extracto se combinó con la capa orgánica, seguido de extracciones en capas acuosas con una solución acuosa 2 M de NaOH (358 ml) y una solución acuosa 1,3 M de NaOH (134 ml), en este orden. Las capas acuosas se combinaron y a continuación se ajustaron para que fueran ácidas mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado (80 ml), seguido de dos extracciones con tolueno (240 ml y 180 ml). Las capas orgánicas se combinaron y a continuación se lavaron con agua (120 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (99,11 g, sustancia oleosa de color marrón).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H, $J=7,2$ Hz), 1,16-1,39 (m, 5H), 1,45-1,54 (m, 1H), 2,09-2,36 (m, 3H), 5,00-5,05 (m, 2H), 5,65-5,76 (m, 1H), 5,79 (d, 1H, $J=15,6$ Hz), 6,90 (dd, 1H, $J=8,6, 15,6$ Hz).

40 (3-d) 3-butilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona

[Fórmula 21]



5

10

15

Se disolvió ácido (2E)-4-alilooct-2-enoico (99,10 g) obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente en N,N-dimetilacetamida (297 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución, se añadieron anhídrido acético (103 ml, 1,09 moles) y trietilamina (76 ml, 0,55 moles). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a entre 115 y 120°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadieron n-hexano (480 ml) y agua (720 ml) para separar una capa orgánica. La capa acuosa se sometió a dos extracciones con hexano (cada una con 240 ml), y todas las capas orgánicas se combinaron y a continuación se lavaron con una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (120 ml) y agua (120 ml), en este orden. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida y el residuo se separó mediante destilación (120-128°C, aproximadamente 25 mmHg) para obtener el compuesto del título (61,95 g) (rendimiento total a partir de 1,1-bis(aliloxi)hexano: 63 %).

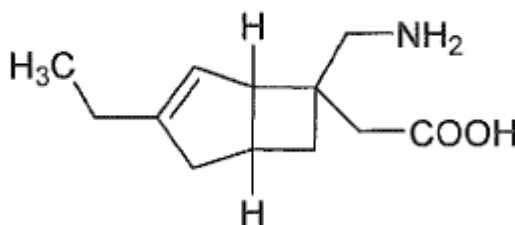
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (t, 3H, $J=7,4$ Hz), 1,31 (tq, 2H, $J=7,4$, 7,4 Hz), 1,41-1,49 (m, 2H), 2,13 (t, 2H, $J=7,6$ Hz), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,73-2,86 (m, 3H), 3,16-3,25 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 5,21-5,25 (m, 1H).

20

(Ejemplo de referencia 1)

Ácido [6-aminometil-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

[Fórmula 22]



25

(1-a) 4-etil-3-hidroxihept-6-enoato de etilo

30

35

40

45

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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,91 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,28 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,43-1,55 (2H, m), 1,98-2,28 (2H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,88-2,93 (1H, m), 4,07-4,10 (1H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 5,01-5,09 (2H, m), 5,75-5,86 (1H, m).

(1-b) Ácido 4-etil-3-hidroxihept-6-enoico

5 Se disolvió 4-etil-3-hidroxihept-6-enoato de etilo (3,64 g, 18,2 mmol) en una solución 2 N de hidróxido potásico en metanol (120 ml) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A partir de la solución de reacción, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se añadió a continuación una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (200 ml), seguido de extracción con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento con hielo, seguido de nuevo de extracción con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto de interés como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (3,14 g, <100%, mezcla de diastereómeros).

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,91-0,96 (3H, m), 1,39-1,52 (3H, m), 2,01-2,28 (2H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,03-5,10 (2H, m), 5,74-5,86 (1H, m).

(1-c) 3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilidenacetato de tert-butilo

20 Se disolvió ácido 4-etil-3-hidroxihept-6-enoico (3,13 g, 18,2 mmol) en anhídrido acético (15 ml). A la solución, se añadió acetato de potasio (4,27 g, 43,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 100 minutos. La solución de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 3,5 horas para formar "3-etilbicyclo[3.2.0]hept-6-en-6-ona" en la solución de reacción. A la solución de reacción se añadieron a continuación agua helada y tolueno, y esta mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se separó en capas acuosa y orgánica mediante la adición de solución salina saturada (50 ml) y tolueno (20 ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y solución salina saturada, en este orden, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se añadió a una solución de reacción preparada mediante la adición de hidruro de sodio (> 65% de aceite, 761,9 mg, 20 mmol) a una solución de dimetoxifosforilacetato de tert-butilo (4,48 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. La solución de reacción se separó en capas acuosa y orgánica mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina saturada. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, a continuación, se lavaron con solución salina saturada y, a continuación, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto de interés como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (1,32 g, 31%, mezcla E/Z).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm:

35 Isómero principal: 1,06 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 2,07-2,22 (3H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 3,30 (1H, ddt, J=8,6, 18,4, 2,7 Hz), 3,86-3,88 (1H, m), 5,22-5,23 (1H, m), 5,45-5,47 (1H, m).

Isómero secundario: 1,08 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,49 (9H, s), 2,07-2,21 (3H, m), 2,43-2,47 (1H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 4,28-4,31 (1H, m), 5,35-5,38 (1H, m), 5,45-5,47 (1H, m).

(1-d) [3-etil-6- (nitrometil)bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo

40 Se disolvió 3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ilidenacetato de tert-butilo (1,32 g, 5,63 mmol) en nitrometano (7 ml). A la solución, se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,2 ml, 7,3 mmol), y la mezcla se calentó con agitación a entre 50 y 60°C durante 7 horas. La mezcla se dejó enfriar y, a continuación, se añadió una disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de potasio a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. A continuación, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto de interés como una sustancia oleosa incolora (1,39 g, 84%).

45 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,09 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,46 (9H, s), 1,52 (1H, dd, J=7,6, 13,2 Hz), 2,06 (1H, d, 16,6 Hz), 2,14 (2H, q, J=7,4 Hz), 2,30 (1H, ddd, J=2,4, 7,6, 13,2 Hz), 2,47 (2H, s), 2,49 (1H, dd, J=7,6, 16,6 Hz), 2,86 (1H, quint, J=7,6 Hz), 3,21-3,22 (1H, m), 4,75 (1H, d, J=11,7 Hz), 4,84 (1H, d, J=11,7 Hz), 5,27 (1H, s).

50 (1-e) Ácido [6-aminometil-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

Se disolvió [3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo en etanol (10 ml) y agua (5 ml). A la solución, se añadieron polvo de hierro (1,32 g, 23,5 mmol) y cloruro de amonio (249,6 mg, 4,71 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas bajo calentamiento a reflujo. La mezcla se dejó enfriar, a continuación, se diluyó con solución salina saturada, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo, y se filtró a través de Celite para eliminar la materia insoluble. El filtrado se separó en capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Al residuo, se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico en acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano. A la suspensión se añadió gota a gota trietilamina y el polvo resultante se recogió mediante filtración, a continuación, se lavó con diclorometano, y a continuación se secó para obtener el compuesto de interés como un polvo de color blanco (425,1 mg, 43%).

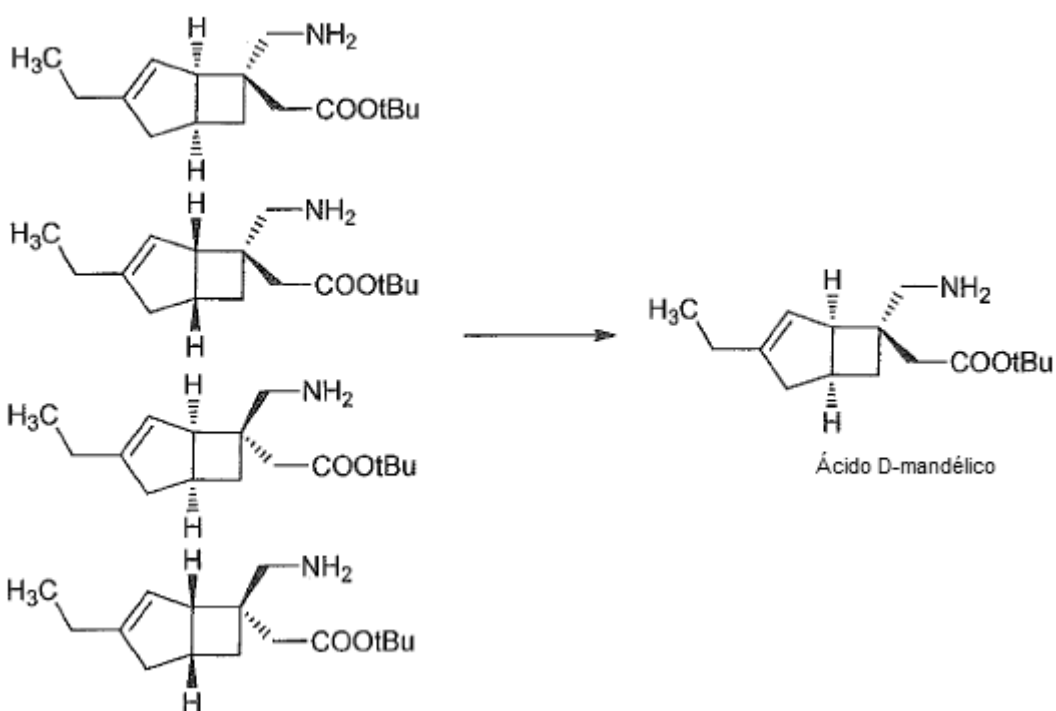
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,10 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,48 (1H, dd, $J=7,5, 12,5$ Hz), 2,03-2,08 (2H, m), 2,14 (2H, q, $J=7,4$ Hz), 2,46 (1H, d, $J=16,2$ Hz), 2,46-2,53 (1H, m), 2,51 (1H, d, $J=16,2$ Hz), 2,85 (1H, quint, $J=7,5$ Hz), 3,09-3,10 (1H, m), 3,14 (1H, d, $J=13,0$ Hz), 3,18 (1H, d, $J=13,0$ Hz), 5,38 (1H, dd, $J=1,7, 3,7$ Hz).

(Etapas de realización de resolución óptica a partir de una mezcla diastereomérica)

(Ejemplo de referencia 2)

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

[Fórmula 23]



Se añadió acetonitrilo (4,7 l, 8,6 v/v) a [6-aminometil-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo (627,0 g, neto: 543,6 g, 2,05 mol, mezcla diastereomérica 85:15), y la mezcla se agitó a 40°C. A la solución de reacción, se añadió ácido D-mandélico (116,3 g, 0,76 mmol, 0,37 eq.) y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora y a continuación se dejó enfriar lentamente a 3°C. Después de agitar a 3°C durante 1 hora, el cristal resultante se recogió mediante filtración. A continuación, el cristal se secó bajo presión reducida bajo la condición de 40°C para obtener [(1R,5S,6S)-6-aminometil-3-etilbiciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo como un polvo de color blanco (251,2 g, rendimiento: 29,4%, 97,6% ee, 99,6% de).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,04 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 1,28-1,35 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,96-2,11 (4H, m), 2,28 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 2,33 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 2,36-2,40 (1H, m), 2,72 (1H, quint, $J=7,6$ Hz), 3,00 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 3,03 (1H, d, $J=13,2$ Hz), 3,31 (1H, br s), 4,54 (1H, s), 5,21 -5,23 (1H, m), 7,13 -7,25 (3H, m), 7,35 -7,37 (2H, m).

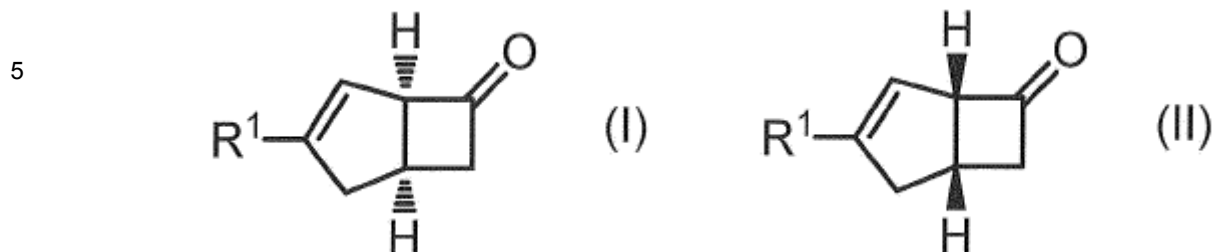
ES 2 649 968 T3

$[\alpha]_{20}^D -104,4^\circ$ (C=0,108, MeOH).

Calc. anal. para $C_{24}H_{35}NO_5$: C, 69,04; H, 8,45; N, 3,35; Encontrado: C, 69,15; H, 8,46; N, 3,46.

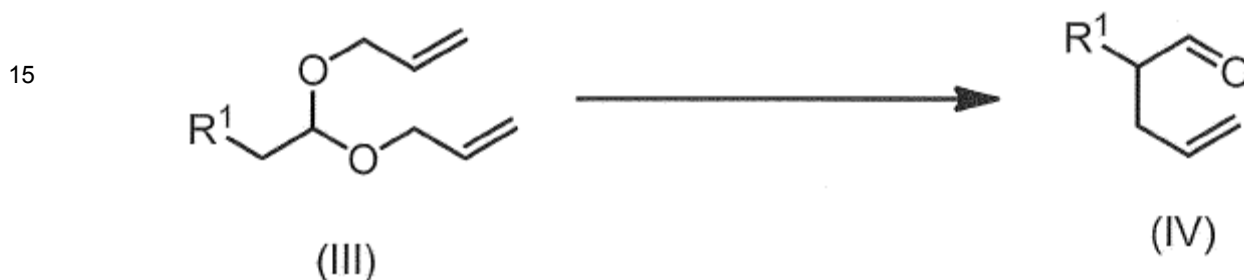
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de una mezcla de un compuesto representado por la fórmula general (I) y un compuesto representado por la fórmula general (II):



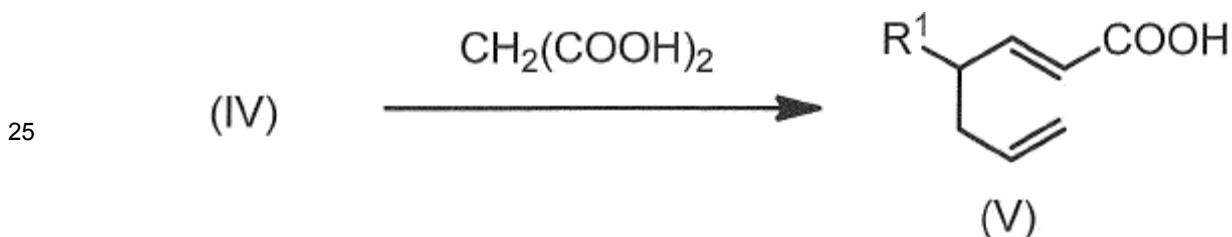
10 en las que R¹ es un grupo etilo,
comprendiendo el procedimiento

(1) calentar un compuesto representado por la fórmula general (III) en presencia de un anhídrido de ácido o un anhídrido de ácido y un ácido para producir un compuesto representado por la fórmula general (IV):



20 en las que R¹ es un grupo etilo,

(2) calentar el compuesto representado por la fórmula general (IV) con ácido malónico en presencia de una base o una base y un catalizador para producir un compuesto representado por la fórmula general (V):



en la que R¹ es un grupo etilo, y

30 (3) calentar el compuesto representado por la fórmula general (V) en presencia de un anhídrido de ácido y una amina terciaria para producir la mezcla del compuesto representado por la fórmula general (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el anhídrido de ácido usado en (1) es anhídrido acético.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el ácido usado en (1) es ácido maleico.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la base usada en (2) es piridina.

35 5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el catalizador usado en (2) es piperidina o morfolina.

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el anhídrido de ácido y la amina terciaria usados en (3) son anhídrido acético y trietilamina, respectivamente.