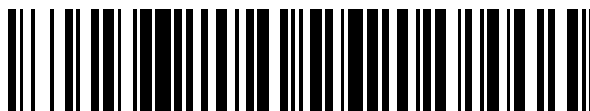


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 162**

51 Int. Cl.:

C07C 45/48	(2006.01)	C07C 51/38	(2006.01)
C07C 49/433	(2006.01)		
C07C 227/34	(2006.01)		
C07C 229/32	(2006.01)		
C07C 251/30	(2006.01)		
C07B 61/00	(2006.01)		
C07C 45/41	(2006.01)		
C07C 211/63	(2006.01)		
C07C 45/52	(2006.01)		
C07C 227/22	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2012 PCT/JP2012/064415**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12169474**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2012 E 12796329 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2719676**

54 Título: **Procedimiento de producción de compuesto bicíclico a través de una sal de iminio**

30 Prioridad:

08.06.2011 JP 2011127957

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

14.03.2018

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 y
KIMURA, KENICHI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 659 162 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 compuesto bicíclico a través de una sal de iminio

Campo técnico

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

Técnica antecedente

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

10 En la actualidad, varios tipos de ligandos $\alpha_2\delta$ se conocen 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 tratar la epilepsia y el dolor neuropático (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 ligando $\alpha_2\delta$ y un procedimiento para producir el mismo en las literaturas de patente 5 y 6.

Lista de citasLiteratura 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

Literatura de patente 6: US 2010/110361

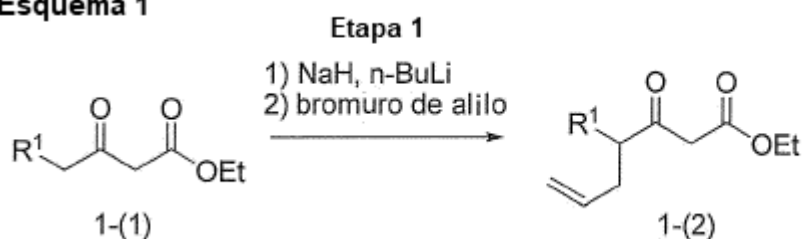
Literatura no de patente

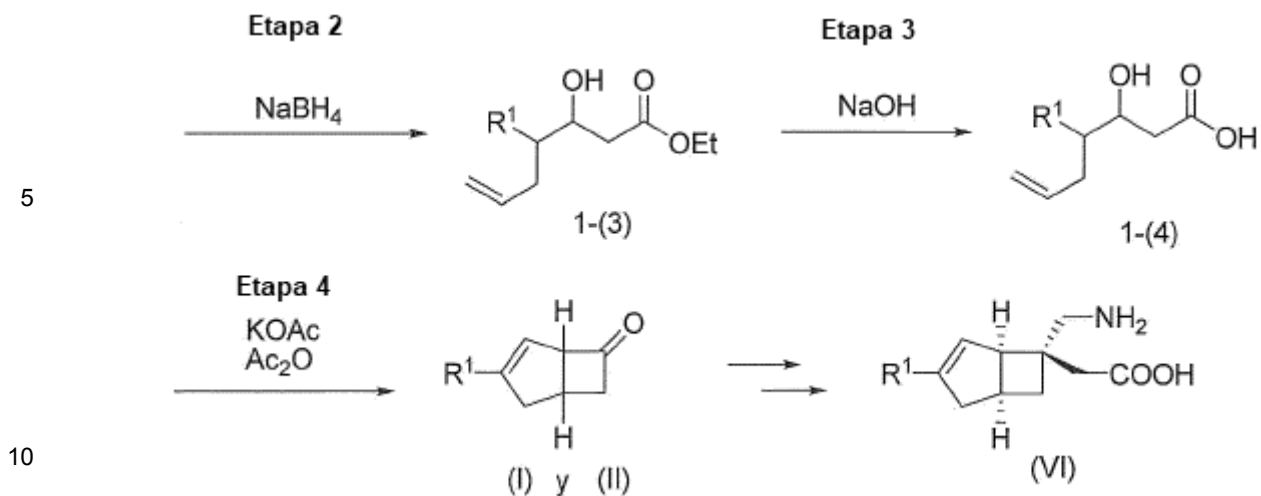
25 Literatura no de patente 1: J Biol. Chem. 271 (10): 5768-5776, 1996

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 producir una mezcla de un compuesto representado por la fórmula general (I) y un compuesto representado por la fórmula general (II). Aunque la Literatura de patente 5 o 6 ha informado acerca de un procedimiento de producción según se describe en el Esquema 1, los presentes inventores han continuado realizando estudios diligentes para abordar los problemas de (1) mejorar los rendimientos de la Etapa 1 a la Etapa 4, (2) conseguir una producción usando materiales de partida más baratos, y (3) facilitar la agitación en la Etapa 4 para mejorar la reproducibilidad. Por consiguiente, los
35 presentes inventores han resuelto los problemas y han completado la presente invención.

Esquema 1



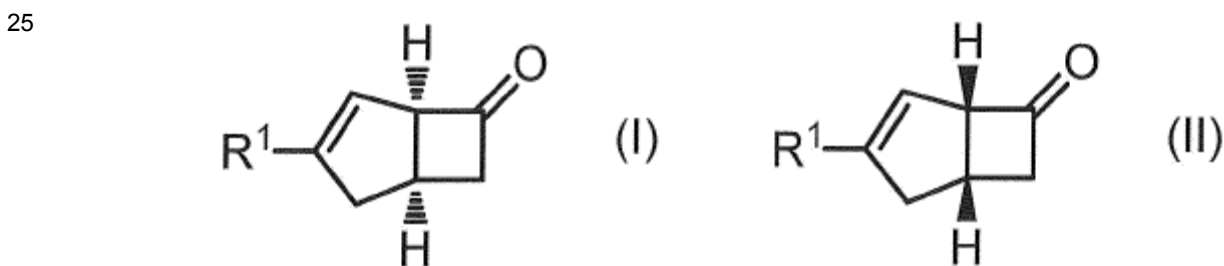
en las que el sustituyente se define de la siguiente manera: R¹: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

15 Snider B, y col., J. Org. Chem., 1988, vol. 53, nº 22, pp 5.320-5.328 y Whittaker M, y col., Can. J. Chem., 1985, vol. 63, pp 2.844-2.852 divulgan la obtención de 4-pentalde mediante oxidación de 4-penten-1-ol y la condensación del 4-pentalde con ácido malónico en presencia de una base para dar ácido 2,6-heptadienoico. Snider B, et al., J. Org. Chem., 1988, vol. 53, nº 22, pp 5.320-5.328 divulga además una reacción de cicloadición intramolecular para producir bicyclo[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 bajo reflujo.

20 Hodgson D M, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, pp 1.019-1.028 y Hodgson D M, et al., J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, pp 6.870-6.871 divulgan la alquilación de enaminas con electrófilos tales como bromuro de alilo, para proporcionar aldehídos α-sustituídos.

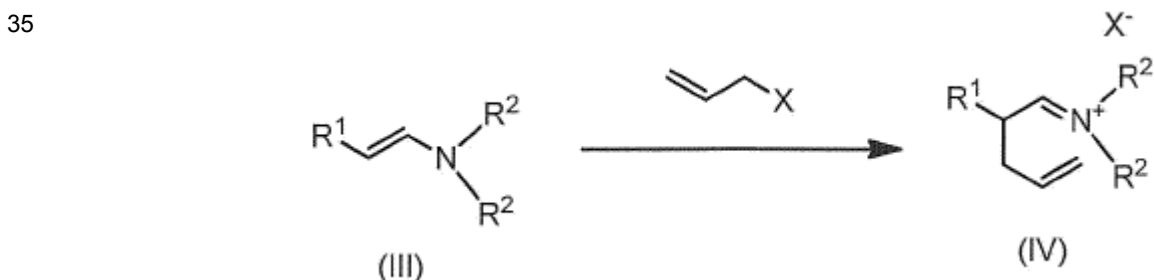
Solución al problema

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



en las que el sustituyente se define de la siguiente manera: R¹: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, comprendiendo el procedimiento

(1) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (III) con un haluro de alilo para producir un compuesto representado por la fórmula general (IV):



5

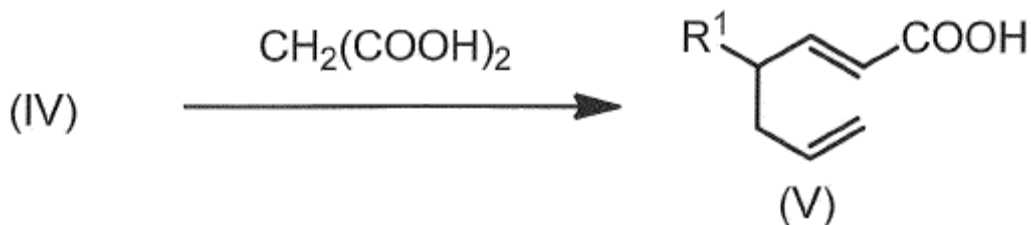
en las que cada sustituyente se define de la siguiente manera:

10

R^1 : un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, R^2 : un grupo alquilo C1-C6, y X: un átomo de halógeno,

(2) hacer reaccionar 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 las que el sustituyente se define de la siguiente manera: R^1 : un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, y

20

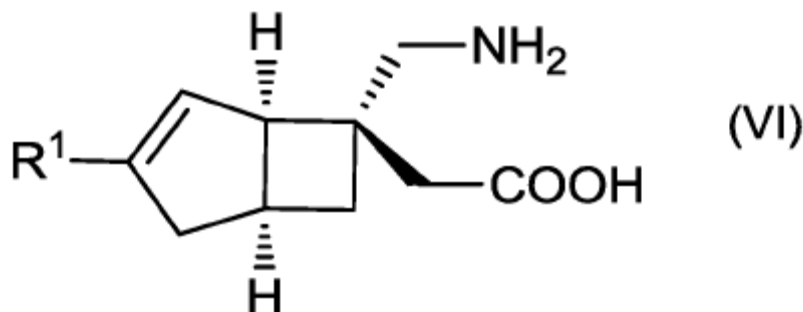
(3) calentar el compuesto representado por la fórmula general (V) en presencia de un anhídrido de ácido y una amina terciaria para producir la mezcla del compuesto representado por la fórmula general (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).

25

En el procedimiento descrito, R^1 es un grupo metilo o un grupo etilo. En el procedimiento descrito, R^2 es un grupo isobutilo. En el procedimiento descrito, el haluro de alilo usado en (1) es bromuro de alilo. En el procedimiento descrito, la base usada en (2) es piridina. En el procedimiento descrito, el catalizador usado en (2) es piperidina o morfolina. En el procedimiento descrito, el anhídrido de ácido y la amina terciaria usados en (3) son anhídrido acético y trietilamina, respectivamente.

El procedimiento descrito anteriormente comprende además la etapa de producir un compuesto representado por la fórmula general (VI) o una sal del mismo:

30



35

en la que cada sustituyente se define de la siguiente manera: R^1 : un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, usando la mezcla del compuesto representado por la fórmula general (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).

40

Efectos ventajosos de la invención

El procedimiento de producción según la presente invención puede proporcionar un derivado de γ -aminoácido bicíclico que tiene una actividad excelente como un ligando $\alpha_2\delta$.

El procedimiento de producción de la presente invención puede producir el compuesto de interés usando solo materiales de partida baratos y elimina la necesidad de usar reactivos que tienen un alto riesgo de ignición, tales como hidruro de sodio, n-butil litio o borohidruro de sodio. 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 una sal de iminio (IV).

Descripción de las realizaciones

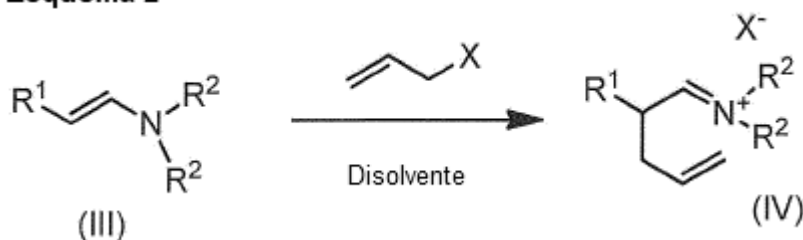
Un "grupo alquilo C1-C6" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

Un "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

(1) Reacción de alilación (Esquema 2)

Un compuesto representado por la fórmula general (III) se hace reaccionar con un haluro de alilo para producir un compuesto representado por la fórmula general (IV).

Esquema 2



en las que cada sustituyente se define de la siguiente manera: R^1 : un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, R^2 : un grupo alquilo C1-C6, y X: un átomo de halógeno.

El haluro de alilo usado en esta reacción es cloruro de alilo, bromuro de alilo o yoduro de alilo, preferentemente bromuro de alilo.

El R^1 usado en esta reacción es preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo.

El R^2 usado en esta reacción es preferentemente un grupo n-propilo, un grupo n-butilo o un grupo isobutilo, de manera particularmente preferente un grupo isobutilo.

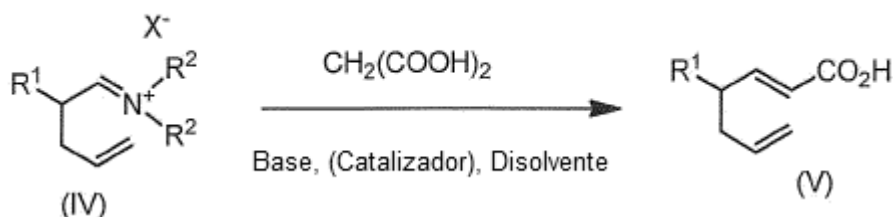
Esta reacción puede realizarse a temperatura ambiente y puede realizarse en un tiempo más corto calentando a 60°C o más.

El disolvente usado en esta reacción es preferentemente acetonitrilo.

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

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

Esquema 3



en las que cada sustituyente se define de la siguiente manera: R¹: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, R²: un grupo alquilo C1-C6, y X: un átomo de halógeno.

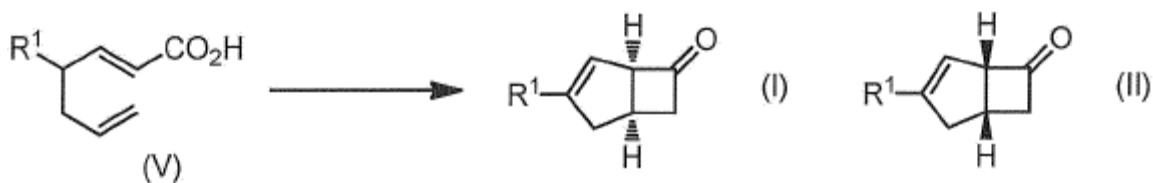
La base usada en esta reacción es preferentemente piridina. La adición, por ejemplo, de piperidina o morfolina como catalizador puede promover suavemente la reacción.

5 Esta reacción avanza calentando, preferentemente calentando a 70°C o más.

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

(3) Reacción de cicloadición [2+2]

10 El compuesto representado por la fórmula general (V) se hace reaccionar bajo 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).



15 en las que cada sustituyente se define de la siguiente manera: R¹: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6.

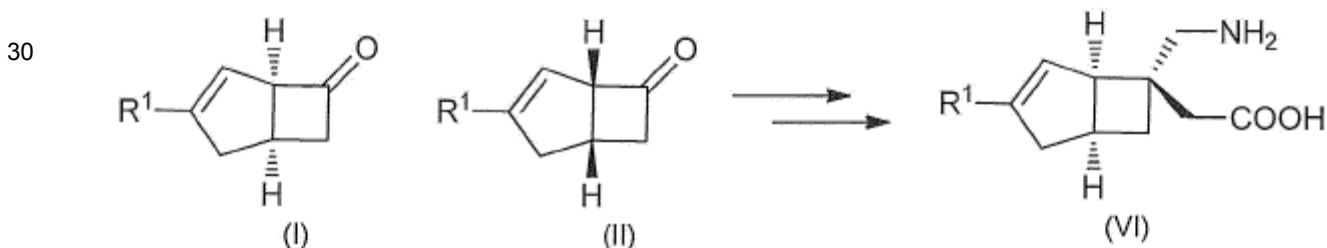
El anhídrido de ácido usado en esta reacción es preferentemente anhídrido acético, anhídrido propiónico o anhídrido butírico, más preferentemente anhídrido acético.

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

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

25 Esta reacción avanza mediante 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 (documento WO 2010/110361) indicada anteriormente usando el compuesto representado por la fórmula general (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).



35 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", como se usa en la presente memoria, se refiere a estas sales.

40 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 incluidos también en las sales de la presente invención.

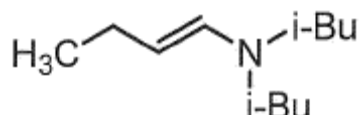
El compuesto representado por la fórmula general (VI) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo exhibe actividad como un ligando α₂δ y afinidad por la subunidad α₂δ de canal de calcio dependiente de voltaje y es útil

como ingrediente activo en una composición farmacéutica usada para tratar y/o prevenir el dolor, el compromiso del sistema nervioso central y otros trastornos.

Ejemplos

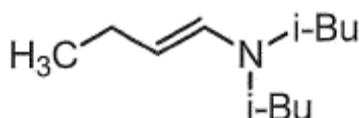
(Ejemplo 1) 3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ona

- 5 (1-a-1) (E)-but-1-enildiisobutilamina (procedimiento de deshidratación y de reflujo)



10 Se añadió butanal (68 ml, 0,75 mol), gota a gota, durante 20 minutos a una solución de diisobutilamina (87 ml, 0,50 mol) en tolueno (100 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de la instalación de un tubo Dean-Stark, la mezcla se calentó a 130°C y se sometió a reflujo. Se extrajeron dos veces 50 ml de agua que contenían destilado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se destiló a presión reducida (0,25 mm Hg, 51-55°C) para obtener el compuesto del título (67,67 g, rendimiento: 74%) como una sustancia oleosa incolora.

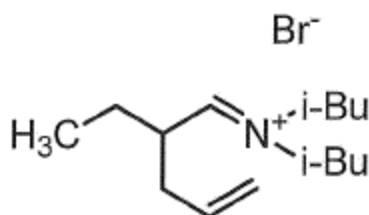
- 15 (1-a-2) (E)-but-1-enildiisobutilamina (procedimiento de adición de agente deshidratante)



20 Se añadió carbonato de potasio (4,8 g, 35 mmol) a diisobutilamina (17,5 ml, 0,10 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se enfrió a continuación a -7°C. Se añadió butanal (9,0 ml, 0,10 mol), gota a gota, durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró a continuación bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (13,6 g, rendimiento: 74%) como una sustancia oleosa incolora.

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,82-0,94 (m, 15H), 1,83-1,97 (m, 4H), 2,70 (d, 4H, J=7,0 Hz), 4,02 (dt, 1H, J=7,0, 14,0 Hz), 5,92 (dd, 1H, J=1,0, 14,0 Hz).

- (1-b) Bromuro de N,N-diisobutil-2-etilpent-4-en-1-iminio

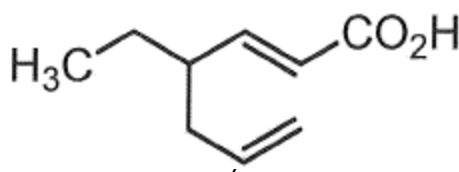


30 Se añadió bromuro de alilo (1,30 ml, 15 mmol) a una mezcla de (E)-but-1-enildiisobutilamina (1,83 g, 10 mmol) y acetonitrilo (5,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a continuación a una temperatura externa de 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2,79 g, 92%) como un sólido rojo púrpura.

35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,91-0,98 (m, 15H), 1,60-1,76 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 2H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,60-3,82 (m, 4H), 5,07-5,11 (m, 1H), 5,16-5,22 (m, 1H), 5,73-5,84 (m, 1H), 8,65 (d, 1H, J=10,5 Hz).

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

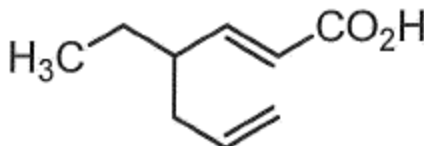
40



Se añadió bromuro de alilo (7,1 ml, 81,8 mmol) a una mezcla de (E)-but-1-enildiisobutilamina (10,0 g, 54,5 mmol) y acetonitrilo (30 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a continuación a una temperatura externa de 70°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró bajo presión reducida para obtener una sal de iminio como un sólido rojo púrpura. La sal de iminio obtenida se disolvió en piridina (100 ml). A la solución, se añadieron a continuación ácido malónico (11,3 g, 109,0 mmol) y piperidina (0,81 ml, 8,2 mmol), en este orden. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura externa de 100°C durante 17 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La piridina se separó por destilación, y el residuo se separó a continuación en capas acuosas y orgánicas mediante la adición de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1M. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó por destilación, y el residuo se purificó a continuación mediante cromatografía sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 5:1 → 1:1) para obtener el compuesto del título (6,96 g, rendimiento: 83%) como una sustancia oleosa incolora.

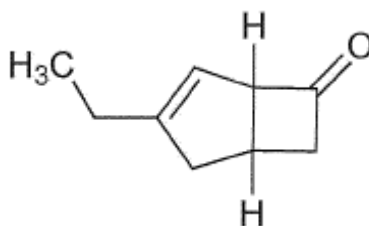
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H, $J=7,4$ Hz), 1,32-1,42 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 3H), 5,00-5,06 (m, 2H), 5,65-5,76 (m, 1H), 5,80 (d, 1H, $J=15,8$ Hz), 6,90 (dd, 1H, $J=8,4, 15,8$ Hz).

(1-c-2) Ácido (2E)-4-etilhepta-2,6-dienoico (procedimiento de un recipiente)



Se añadió bromuro de alilo (75 ml, 0,865 mol), gota a gota, durante 10 minutos a una mezcla de (E)-but-1-enildiisobutilamina (122 g, 0,665 mol) y acetonitrilo (370 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a continuación durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a una temperatura externa de 70°C durante 17 horas, seguido de la fijación de un tubo Dean-Stark. La temperatura externa se ajustó a 115°C y se extrajeron aproximadamente 120 ml de destilado. A continuación, se añadió acetonitrilo (360 ml) al mismo. Se extrajeron de nuevo aproximadamente 120 ml de destilado y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción obtenida, se añadieron piridina (108 ml, 1,33 moles), piperidina (10 ml, 0,1 moles) y ácido malónico (104 g, 0,998 mol), en este orden, y la mezcla se agitó a continuación a una temperatura externa de 100°C durante 17 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separaron por destilación aproximadamente 430 ml del disolvente bajo presión reducida. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 1 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 M (200 ml), seguido de extracciones con tolueno (250 ml x 2 y 120 ml x 1). Después de extracciones a capas acuosas con una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (200 ml x 2 y 100 ml x 1), el pH de los extractos se ajustó a 1 con ácido clorhídrico concentrado (100 ml). Después de extracciones con tolueno (200 ml x 2), la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió tolueno (200 ml) y la materia insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 98,1 g de un producto bruto del compuesto del título como una sustancia oleosa incolora. Como resultado de un análisis cuantitativo mediante HPLC, el rendimiento fue del 86% a través de dos etapas a partir de (E)-but-1-enildiisobutilamina.

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



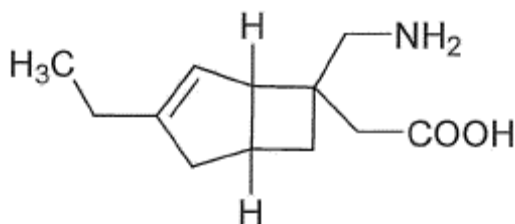
Se disolvió ácido (2E)-4-etilhepta-2,6-dienoico (34,0 g, pureza: 90,7%) en N,N-dimetilacetamida (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución, se añadieron anhídrido acético (37,8 ml, 0,40 mol) y trietilamina (28 ml, 0,20 mol). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a entre 105 y 115°C durante 6,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (200 ml) a la misma, seguido de cuatro extracciones con n-

hexano (150 ml x 2 y 50 ml x 2). Todas las capas orgánicas extraídas se combinaron y a continuación se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y agua (50 ml), en este orden. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida, y el residuo se destiló bajo presión reducida (93-102°C, aproximadamente 25 mmHg) para obtener el compuesto del título (22,06 g, sustancia oleosa incolora) (rendimiento: 81%).

^1H NMR (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-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético



(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) 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-butil-litio (solución 1,58 M en hexano, 34,8 ml, 55 mmol), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 10 minutos enfriando con hielo. A continuación, se añadió bromuro de alilo (4,7 ml, 55 mmol) y la mezcla se agitó en este estado durante 1 hora y a continuación se agitó 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 por 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) enfriando 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 por destilación bajo 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 -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 0,91 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,28 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,43-1,55 (2H, m), 1,98-2,28 (2H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,88-2,93 (1H, m), 4,07-4,10 (1H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 5,01-5,09 (2H, m), 5,75-5,86 (1H, m).

(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 de potasio 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 por destilación bajo 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 extracción con éter dietílico de nuevo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener el compuesto de interés como una sustancia oleosa de color amarillo pálido (3,14 g, <100%, mezcla de diastereómeros). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 0,91-0,96 (3H, m), 1,39-1,52 (3H, m), 2,01-2,28 (2H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,03-5,10 (2H, m), 5,74-5,86 (1H, m).

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

Se disolvió ácido r-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 acuosas y orgánicas

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 añadiendo 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) enfriando con hielo. y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. La solución de reacción se separó en capas acuosas y orgánicas 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 por destilación bajo 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-NMR (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 entre 50 y 60°C durante 7 horas. La mezcla se dejó enfriar y, a continuación, se añadió una solución 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 por 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-NMR (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-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acético

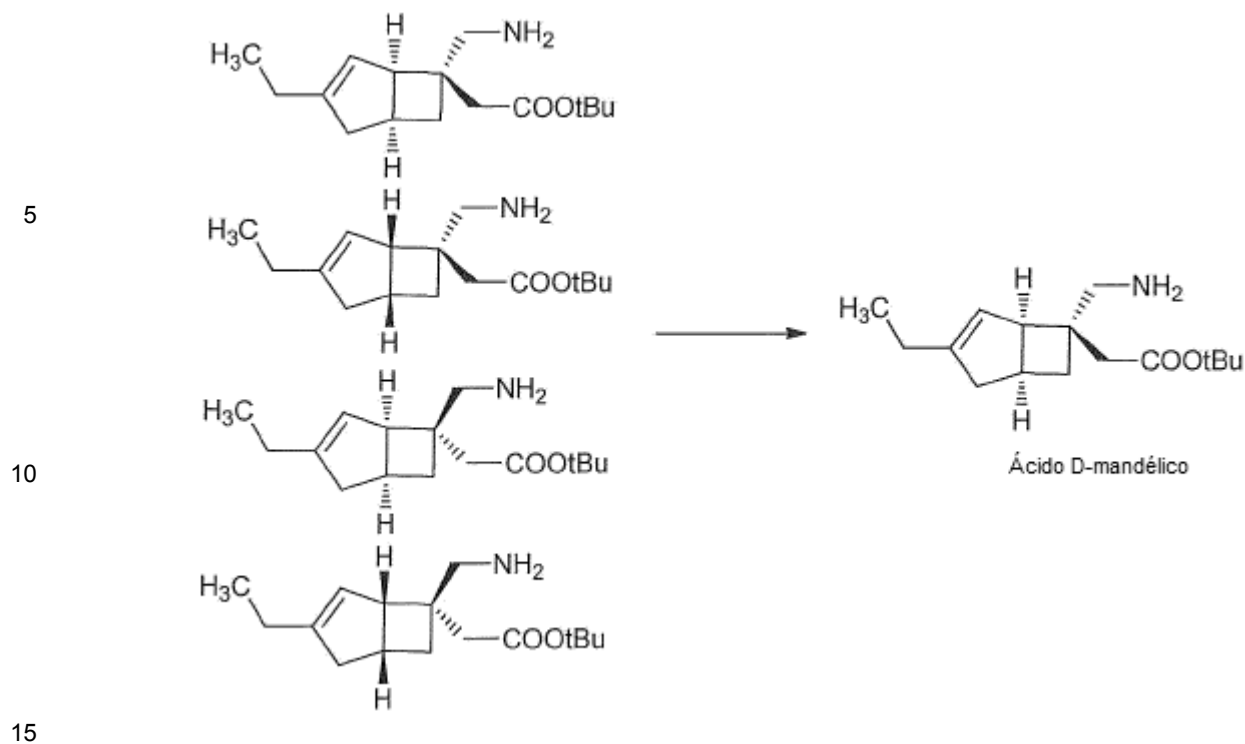
Se disolvió [3-etil-6-(nitrometil)biciclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo (1,09 g, 4,71 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml). A la solución, se añadieron polvo de hierro (1,32 g, 23,5 mmol) y cloruro de amonio (249,6 mg, 4,71 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas bajo calentamiento 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 orgánicas y acuosas. 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 por destilación bajo 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 por destilación bajo presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano. A la suspensión, se añadió trietilamina gota a gota, 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 blanco (425,1 mg, 43%).

¹H-NMR (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)

45 (Ejemplo de referencia 2)

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



20

25

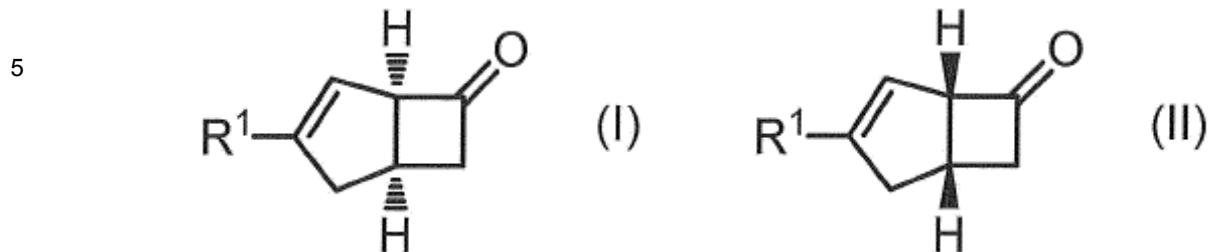
Se añadió acetonitrilo (4,7 l, 8,6 v/p) a [6-aminometil-3-etilbicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-il]acetato de tert-butilo (627,0 g, neto: 543,6 g, 2,05 mol, mezcla diastereomérica 8515), y la mezcla se agitó a 40°C. A la solución de reacción, se añadió ácido D-mandélico (116,3 g, 0,76 mmol, 0,37 eq.), y la mezcla 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 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 blanco (251,2 g, rendimiento: 29,4%, 97,6% ee, 99,6% de). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

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

Calculado anal. para C₂₄H₃₅NO₅: C, 69,04; H, 8,45; N, 3,35; Encontrado C, 69,15; H, 8,46; N, 3,46.

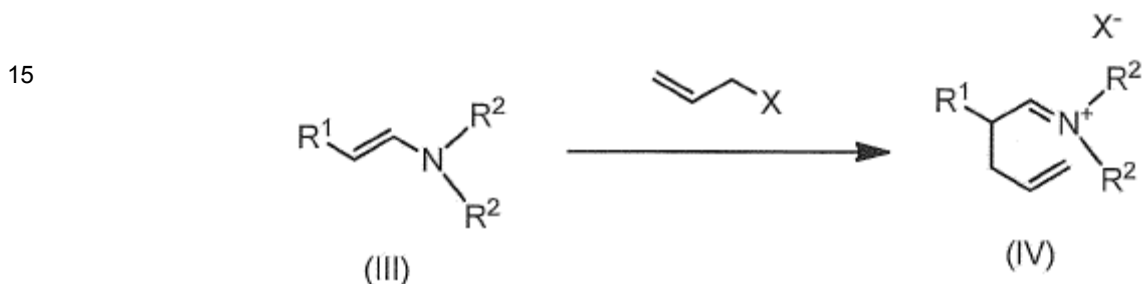
REIVINDICACIONES

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 el sustituyente se define de la siguiente manera: R¹: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, comprendiendo el procedimiento

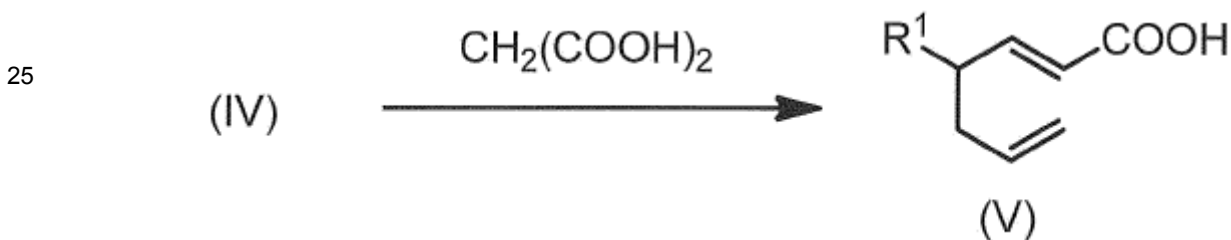
(1) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (III) con un haluro de alilo para producir un compuesto representado por la fórmula general (IV):



20 en la que cada sustituyente se define de la siguiente manera:

R¹: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, R²: un grupo alquilo C1-C6, y X: un átomo de halógeno,

(2) hacer reaccionar 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 el sustituyente se define de la siguiente manera: R¹: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, 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 R¹ es un grupo metilo o un grupo etilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que R² es un grupo isobutilo

35 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el haluro de alilo usado en (1) es bromuro de alilo.

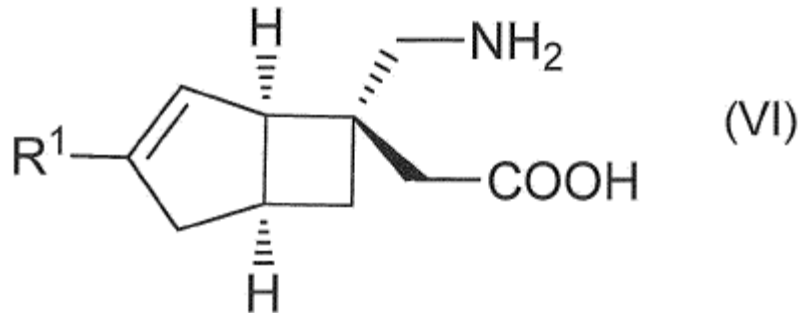
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la base usada en (2) es piridina.

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

morfolina.

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

5 8. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además producir un compuesto representado por la fórmula general (VI) o una sal del mismo:



en la que el sustituyente se define de la siguiente manera: R¹: un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6,

15 usando la mezcla del compuesto representado por la fórmula general (I) y el compuesto representado por la fórmula general (II).