



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 331 867**

⑫ Número de solicitud: **200802138**

⑮ Int. Cl.:

C07C 211/36 (2006.01)

C07C 271/24 (2006.01)

C07C 233/41 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCIÓN

B1

⑯ Fecha de presentación: **17.07.2008**

⑯ Titular/es: **EntreChem, S.L.**
Edificio Científico Tecnológico
Campus "El Cristo"
33006 Oviedo, Asturias, ES
Universidad de Oviedo

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2010**

⑯ Inventor/es: **González Sabín, Javier;**
Morís Varas, Francisco;
Peña González, Carmen;
Quijada Saldaña, Francisco Javier;
Rebolledo Vicente, Francisca y
Gotor Santamaría, Vicente

Fecha de la concesión: **13.10.2010**

⑯ Agente: **Arias Sanz, Juan**

⑯ Fecha de anuncio de la concesión: **27.10.2010**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
27.10.2010

⑯ Título: **Síntesis enzimática de derivados enantioméricamente enriquecidos de *trans*-ciclopentano-1,2-diaminas.**

⑯ Resumen:

Síntesis enzimática de derivados enantioméricamente enriquecidos de *trans*-ciclopentano-1,2-diaminas.

La presente invención se refiere a la resolución enzimática de derivados de *trans*-ciclopentano-1,2-diaminas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros o enriquecidos, a un método para la preparación de los materiales de partida de dicho procedimiento, a los productos de dicho procedimiento y a su transformación en productos de interés comercial.

ES 2 331 867 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Síntesis enzimática de derivados enantioméricamente enriquecidos de *trans*-ciclopentano-1,2-diaminas.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la resolución enzimática de derivados de *trans*-ciclopentano-1,2-diaminas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros o enriquecidos, a un método para la preparación de los materiales de partida de dicho procedimiento, a los productos de dicho procedimiento y a su transformación en productos de interés comercial.

10 Estado de la técnica

La función 1,2-diamino se encuentra presente en la estructura de una gran variedad de productos naturales tales como la biotina (vitamina H), el alcaloide eslaframina o el balanol, inhibidor de la proteína quinasa C. Además, las 15 propiedades terapéuticas de numerosas 1,2-diaminas sintéticas ópticamente activas se han explotado en diversas áreas de la química médica. Por otra parte, las diaminas vecinales son también compuestos de gran interés en química de coordinación y en catálisis asimétrica actuando como ligandos y auxiliares quirales, agentes de resolución y precursores de receptores.

20 La *trans*-ciclohexano-1,2-diamina es quizás la diamina que históricamente más se ha utilizado para la síntesis de receptores y ligandos. Así, ha contribuido decisivamente al espectacular desarrollo experimentado por la catálisis asimétrica en la última década, siendo la base estructural de algunos de los ligandos más conocidos tales como los ligandos *salen* o el ligando de Trost (*Chem. Rev.* **1997**, 97, 3161). En su favor, sin duda, ha jugado el hecho de que esta 25 diamina se comercializa en forma enantioméricamente pura, puesto que es un subproducto en la industria del nylon y se cristaliza fácilmente con ácido tartárico en estado diastereo- y enantioméricamente puro.

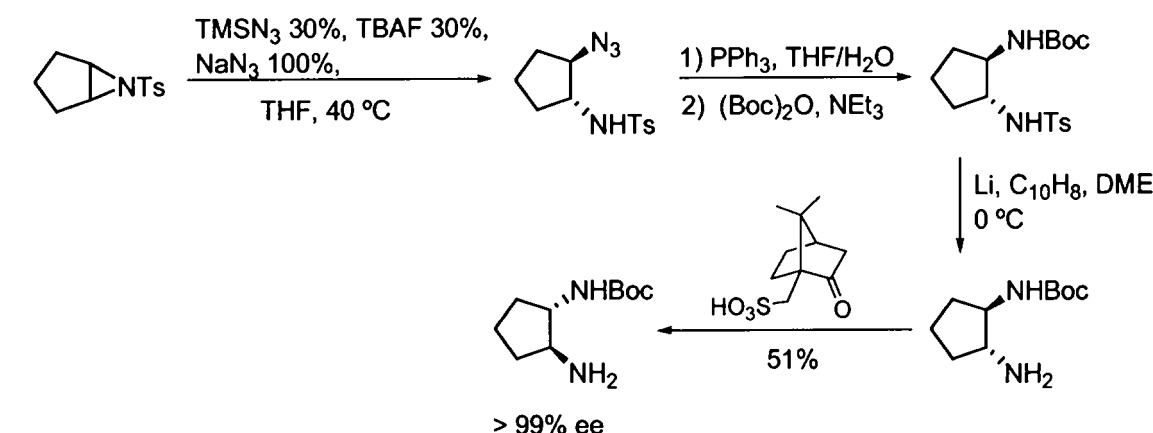
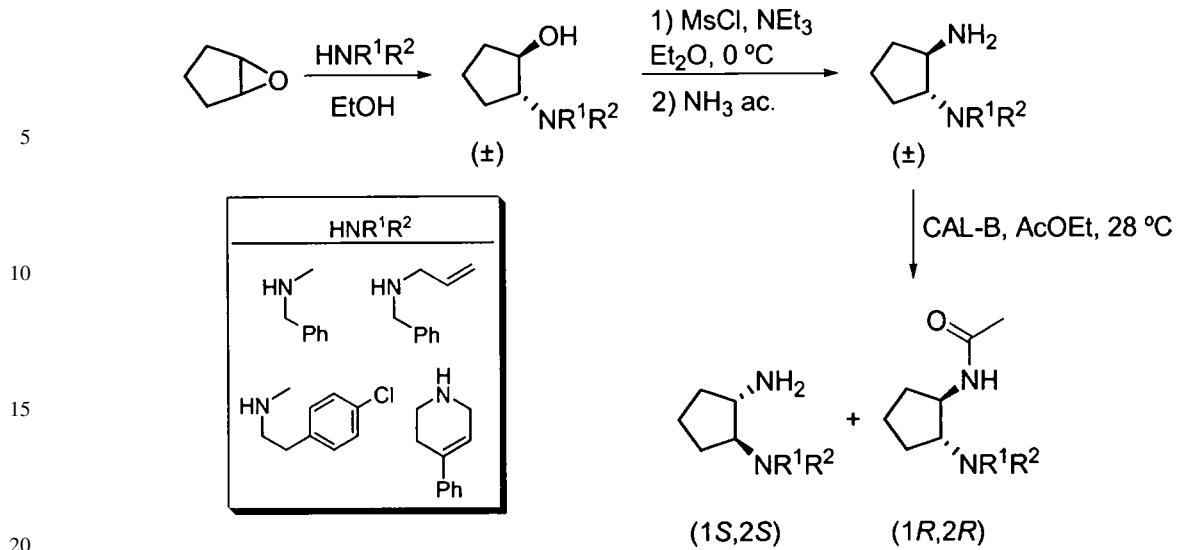
Por el contrario, las aplicaciones de su homóloga *trans*-ciclopentano-1,2-diamina ópticamente activa permanecen prácticamente inexploradas debido a la complejidad e ineficacia de las síntesis descritas. Además, en este caso, la 30 cristalización clásica con ácidos ópticamente activos falla y la diamina enantiopura se obtiene únicamente después de varios ciclos de recristalización y con muy bajo rendimiento. Recientemente, se han descrito ácidos nucleicos peptídicos (ANP) incorporando la unidad *trans*-ciclopentano-1,2-diamina que muestran excelentes propiedades para la detección selectiva de secuencias de ADN y ARN (*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15067). Además, existen evidencias teóricas acerca del gran potencial de esta diamina como ligando quiral en catálisis asimétrica (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4289).

35 Las estrategias sintéticas descritas en la bibliografía para la preparación de la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina racémica, son escasas y, en general, requieren procedimientos tediosos, condiciones de reacción drásticas y manipulación de intermedios peligrosos. Por ejemplo, la síntesis pionera, descrita en la publicación *Z. Anorg. Chem.*, **1928**, 175, 161, implicaba la difícil reducción de la dioxima de la ciclopentano-1,2-diona en la última etapa. Además, como se constataría años más tarde, el producto resultante era una mezcla de isómeros *cis/trans*. Posteriormente se llevaron a cabo diversas modificaciones sobre la síntesis original, aunque el proceso continuó siendo poco práctico [(1) *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 1199; (2) *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1971**, 33, 3463].

40 Varios años más tarde WO 9717356 describe una síntesis de tres etapas partiendo del *trans*-ciclopentano-1,2-diol (Figura 1). Así, se obtiene la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina racémica de forma sencilla aunque conlleva la hidrogenación de una diazida explosiva.

Respecto a la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina en forma enantioméricamente pura, los antecedentes recogidos en la 50 bibliografía son aún más escasos.

55 Se ha descrito en *Org. Lett.* **2002**, 4, 3627 la resolución cinética secuencial de la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina racémica para obtener sus enantiómeros mediante una doble reacción de aminólisis con malonato de dimetilo catalizada por la lipasa B de *Candida antarctica*. La enantioselectividad del proceso es muy buena aunque el método adolece de la necesidad de preparar y manipular previamente la diamina racémica libre, la cual es extremadamente inestable y se oxida incluso bajo atmósfera inerte. Posteriormente, se ha llevado a cabo la resolución enzimática de varias diaminas precursoras de la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina en las que uno de los grupos amino primario está enmascarado como amina terciaria con diversos grupos protectores. Por ejemplo, en *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1309 se describe la 60 resolución de derivados de la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina en el que uno de los grupos amino está enmascarado en forma de diversas aminas terciarias.



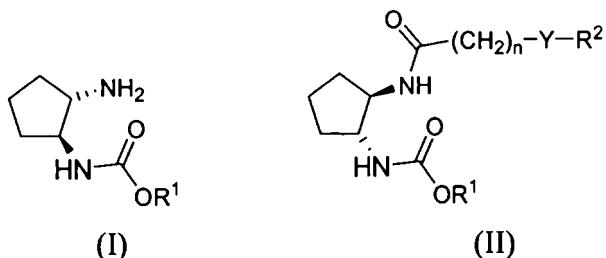
Teniendo en cuenta que los componentes de una mezcla racémica pueden producir efectos biológicos muy distintos, existe la necesidad de acceder a la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina y sus derivados, en especial para acceder a derivados monosustituidos, en forma enantiopura o enantioméricamente enriquecidas.

Por tanto, existe la necesidad de desarrollar un procedimiento de obtención de la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina enantioméricamente pura o enantioméricamente enriquecida, que supere los problemas anteriormente descritos y permita una obtención eficiente de la misma y sus derivados.

Breve descripción de la invención

Sorprendentemente, los inventores han encontrado que la resolución en presencia de hidrolasas de carbamatos de la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina proporciona un método eficiente para la obtención de los correspondientes enantiómeros con alto exceso enantiomérico, y la subsiguiente transformación de los mismos en compuestos de interés comercial, procedimientos que constituyen aspectos de la presente invención tal y como se detalla a continuación.

Por lo tanto, de acuerdo con un primer aspecto la presente solicitud se refiere a un procedimiento para la obtención de una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, y un compuesto de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, o para la obtención de una mezcla que comprende el enantiómero del compuesto de fórmula (I) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, y el enantiómero del compuesto de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo,



20 donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido y arilalquilo sustituido o no sustituido;

25 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo y fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con sustituyentes idénticos o distintos que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, fenilo y fenoxilo;

n representa los números 0, 1, 2 ó 3; e

30 Y representa un enlace, oxígeno, azufre, o un grupo $-NR^8$ en donde R^8 representa hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 :

que comprende reaccionar una mezcla que comprende dicho compuesto de fórmula (I) y su enantiómero, o sus sales, con un agente acilante en presencia de una hidrolasa.

40 Por tanto, el procedimiento de la presente invención se puede considerar un método de resolución de una mezcla de un compuesto de fórmula (I), o sus sales, y su enantiómero. La acilación selectiva del enantiómero del compuesto de fórmula (I) por acción de la hidrolasa presente en el medio de reacción permite obtener el correspondiente compuesto de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido, junto con el compuesto de fórmula (I). Los excesos enantioméricos obtenidos son excelentes. El procedimiento para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (I) tal y como se ha descrito anteriormente, sus enantiómeros o sales de los mismos, es por tanto un aspecto adicional de la presente invención.

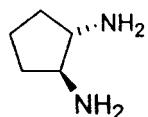
45 Por tanto, el procedimiento de la presente invención, proporciona una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, y un compuesto de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, o una mezcla que comprende el enantiómero del compuesto de fórmula (I) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, y el enantiómero del compuesto de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo. Dichas mezclas obtenidas a través del procedimiento desarrollado por los inventores, 50 también son un objeto de la presente invención.

Una vez obtenidas las mezclas de compuestos de fórmula (I) y (II), se pueden separar mediante extracción ácido-base, recristalización o una combinación de ambas, para obtener los correspondientes compuestos de fórmula (I) enantioméricamente enriquecidos, o sales de los mismos, o sus enantiómeros y los compuestos de fórmula (II) enantioméricamente enriquecidos, o sales del mismo, o sus enantiómeros, lo cual constituye un aspecto adicional de la presente invención. Los compuestos de fórmula (II) enantioméricamente enriquecidos, o sus enantiómeros o sales de los mismos aislados también constituyen un objeto de la presente invención. Hasta donde llega el conocimiento de los inventores, no se han descrito hasta ahora, y el hecho de que ambos nitrógenos estén protegidos por grupos protectores que pueden escindirse bajo condiciones similares, permite reducir el número de etapas de desprotección para obtener la *trans*-1,2-ciclopentanodiamina, y sus derivados, enantioméricamente enriquecidos.

La elección del grupo carbamato permite acceder directamente y de forma eficiente a los derivados monoalquilados de la *trans*-ciclopentano-1,2-diamina enantioméricamente enriquecidos, intermedios versátiles para la síntesis de compuestos de interés biológico y ligandos quirales.

Por tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de la *trans*-1,2-ciclopantanodiamina, enantioméricamente enriquecida, o sales de las mismas

5



10

(±)-trans-1,2-ciclopantanodiamina

15 que comprende las siguientes etapas:

20

- reaccionar una mezcla de dicho compuesto de fórmula (I) y su enantiómero, o sus sales, con un agente acilante en presencia de una hidrolasa;
- separar la mezcla obtenida en la etapa anterior en los compuestos (II) y (I) enantioméricamente enriquecidos, o sus enantiómeros, preferiblemente mediante extracciones ácido/base, recristalización o una combinación de ambos; y
- escindir el grupo carbamato de dicho compuesto de fórmula (I); y/o escindir secuencial o simultáneamente los grupos -(C=O)-(CH₂)_n-Y-R² y carbamato de dicho compuesto de fórmula (II), preferiblemente mediante hidrólisis ácida o básica.

25

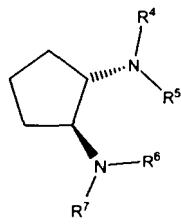
30

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) y su enantiómero o sales de los mismos para la obtención de la *trans*-1,2-ciclopantanodiamina enantioméricamente enriquecida, o sales de la misma.

Un aspecto adicional de la presente invención es un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula (VI), o su enantiómero, enantioméricamente enriquecidos

35

40



45

(VI)

50

en donde

55

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno o un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heterociclo aromático o no aromático, hidroxialquilo, alquilo halogenado, alcoxialquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilarilo, COOR, carbonato, -COOH, -COH, -COR, -(C=O)NH₂, -(C=O)NR_aR_b, un grupo sililo, -S(=O)R o una combinación de ellos; y donde

R y R^a y R^b seleccionados independientemente uno de otro, representan un grupo alquilo C₁-C₈;

60

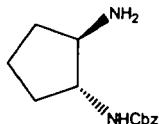
que comprende la preparación de la *trans*-1,2-ciclopantanodiamina enantioméricamente enriquecida, o sus sales, de acuerdo con el procedimiento desarrollado por los inventores; y la funcionalización de los grupos amino para la introducción de los grupos R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷.

65

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) y su enantiómero o sales de los mismos para la obtención de un compuesto de fórmula (VI) enantioméricamente enriquecido, o su enantiómero, o sales del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una mezcla de los enantiómeros del *trans*-*N*-(2-aminociclopentil)carbamato de bencilo (compuesto 6),

5



10

(±)-*trans*-6

o sales del mismo, material de partida del procedimiento de resolución desarrollado por los inventores y a un compuesto de fórmula (6) o sus enantiómeros.

15

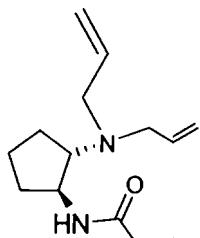
Todos los materiales de partida y reactivos son comercialmente accesibles, permitiendo que el procedimiento se aplique a escala industrial.

20

Los inventores también han desarrollado un método para la preparación de las mezclas de un compuesto de fórmula (I) y su enantiómero. Por tanto, de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula (I) y su enantiómero, o sus sales, que comprende eliminar los grupos alilo, preferiblemente en presencia de paladio, de la mezcla racémica de un compuesto de fórmula (VII) y su enantiómero

25

30



35

(VII)

40

donde R¹ se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido y arilalquilo sustituido o no sustituido.

45

Las mezclas racémicas de los compuestos de fórmula (VII) y sus enantiómeros excepto aquéllos en los que R¹ representa *terc*-butilo o sus sales, intermedios útiles para la preparación de los materiales de partida, también constituyen un aspecto de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

50

Definiciones

55

“Enantioméricamente enriquecido” en la presente invención aplicado a una mezcla de enantiómeros se refiere a una mezcla de enantiómeros, por ejemplo una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) y su enantiómero, en donde uno de los enantiómeros está presente en cantidades superiores a las del otro enantiómero. Por lo tanto, las mezclas enantioméricamente enriquecidas tienen un exceso enantiomérico superior al 0% con respecto a uno de sus enantiómeros, preferiblemente superior al 20%, preferiblemente superior al 40%, preferiblemente superior al 70%, más preferiblemente superior al 80%, más preferiblemente superior al 90% y más preferiblemente superior al 95%.

60

Un compuesto “enantioméricamente puro” o “enantiopuro” para los propósitos de la presente invención se refiere a una mezcla de dos enantiómeros que tienen un exceso enantiomérico superior al 95%, preferiblemente superior al 98%, más preferiblemente superior al 99%, más preferiblemente superior al 99,5%.

65

El término “resolución” en la presente invención se refiere a un procedimiento por el cual se aumenta el exceso enantiomérico de una mezcla de dos enantiómeros. Por ejemplo, resolución de una mezcla racémica se refiere a un procedimiento en donde se parte de una mezcla equimolar de dos enantiómeros, y se obtiene una mezcla en la que uno de los enantiómeros está en mayor proporción que el otro. Del mismo modo es posible partir de una mezcla de dos enantiómeros en la que uno de los enantiómeros se encuentra en mayor proporción que el otro, y como resultado del proceso de resolución, la proporción entre los dos enantiómeros es distinta a la inicial.

5 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, y que en ausencia de indicaciones adicionales tiene 1-12, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 5, más preferiblemente 1 ó 2, tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo como por ejemplo *O*-propilo u *O*-benzilo, benzoato, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxcarbonilo, amino, imino, nitro, mercapto y alquiltio.

10 10 “Cicloalquilo” se refiere a una fracción de hidrocarburo alicíclico saturado monocíclico, unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, y que está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 residuos de hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metil ciclohexilo, dimetil ciclohexilo y similares.

15 15 “Heterocíclico aromático o no aromático” se refiere a un sistema cíclico de 3 a 15 miembros estable formado por átomos de carbono y desde uno hasta cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema cíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre pueden estar oxidados opcionalmente en el radical heterociclico; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocíclico puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Ejemplos de dichos heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinas, benzimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano.

20 25 “Hidroxialquilo” se refiere a un residuo alquilo como se definió antes, que contiene 1, 2 ó 3 grupos hidroxi tal como -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH(OH)CH₂OH, y similares.

25 30 “Alquilo halogenado” o “haloalquilo” significa un residuo alquilo como se definió antes en donde al menos una de las posiciones está sustituida por un halógeno, es decir, por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br y -I. Los grupos haloalquilo pueden estar sustituidos en todas sus posiciones por un halógeno igual o distinto. Por ejemplo, si todas las posiciones están sustituidas por distintos grupos de halógenos, se denominará alquilo “perhalogenado”; si todas las posiciones están sustituidas por átomos de flúor, se denominará alquilo “perfluorado”; o si todas las posiciones están sustituidas por átomos de cloro, se denominará alquilo “perclorado”. Alternativamente, el grupo haloalquilo puede estar sustituido en algunas de sus posiciones, por ejemplo, 1, 2, 3 o más posiciones. Ejemplos no limitativos de grupo haloalquilo son CH₂F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CHF₂, -CCl₃, -CF₂CF₃, y similares.

35 35 “Alcoxilo” se refiere a un radical de la fórmula -O-alquilo, en donde alquilo se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

40 40 “Alquenilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos una insaturación, que tiene 2-12, preferiblemente de dos a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, *n*-propenilo, *i*-propenilo, prop-2-enilo (alilo), *n*-butenilo, *n*-pertenilo, etc. Los radicales alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo como por ejemplo *O*-propilo u *O*-benzilo, benzoato, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxcarbonilo, amino, imino, nitro, mercapto y alquiltio.

45 45 “Alquinilo” significa una fracción de hidrocarburo alifático monovalente insaturado, lineal o ramificada, que tiene 2-12, preferiblemente de dos a ocho átomos de carbono, y que contiene 1, 2 ó 3 triples enlaces carbono-carbono conjugados o no conjugados, tal como -CCH, -CH₂CCH, -CCCH₃, -CH₂CCCH₃, y similares.

50 50 “Ariilo” se refiere a un radical hidrocabonado aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros, tal como fenilo, naftilo, antracilo o 9H-fluorenilo (fluorenilo). El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo y alcoxcarbonilo.

55 55 “Arilalquilo” o “Aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido a un grupo alquilo tal como bencilo, fenetilo o fluoreniletenilo.

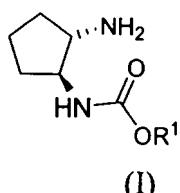
60 60 “Sililo”, comúnmente denominados trialquilsililos, son grupos unidos al resto de la molécula a través de un átomo de silicio, el cual está sustituido por tres grupos alquilo iguales o distintos entre sí. Ejemplos ilustrativos pueden ser el trimetilsililo (“TMS”), trietilsililo, *terc*-butildimetilsililo (“TBDMS”), *terc*-butildifenilsililo, tri-isopropilsililo, dietilisopropilsililo, texildimetilsililo éter, trifenilsililo, o el di-*terc*-butilmetsililo.

65 65 Las referencias del presente documento a “grupos sustituidos” en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una, dos, tres o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces de oxígeno y desde 1 hasta aproximadamente 11 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio que incluyen aquellos restos que tiene uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta

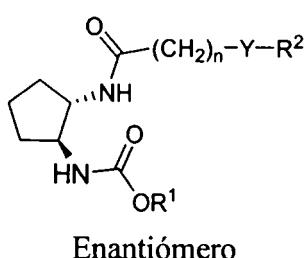
aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos amino; grupos aminoalquilo tales como grupos que tiene uno o más átomos de N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

Procedimiento de resolución

10 El procedimiento de la presente invención comprende una resolución enzimática de una mezcla de un compuesto de fórmula (I) y su enantiómero, o sus sales. Por acción del biocatalizador o enzima (una hidrolasa), uno de los enantiómeros (bien el compuesto de fórmula (I) o su enantiómero) es acilado selectivamente, mientras que el otro enantiómero permanece sin acilar. Debe tenerse en cuenta que la elección de la hidrolasa puede determinar cuál de los dos enantiómeros es acilado. A efectos de la presente invención se ha representado como compuesto que no es acilado 15 y permanece intacto, el compuesto de fórmula (I)



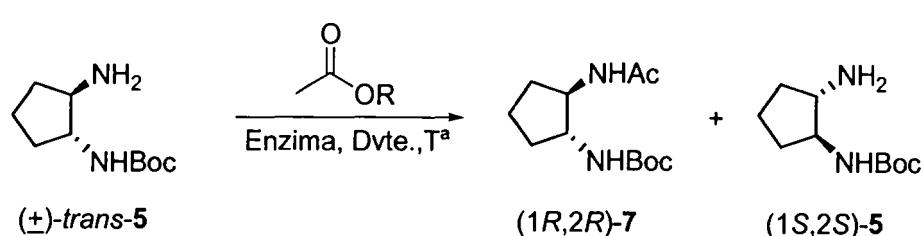
25 y como compuesto que se acila, el enantiómero del compuesto de fórmula (I), dando lugar al compuesto de fórmula (II). Sin embargo, es evidente para el experto en la materia que, dependiendo de la hidrolasa seleccionada, la reacción podría proceder al contrario, permaneciendo intacto el enantiómero del compuesto de fórmula (I) y acilándose el compuesto de fórmula (I), en cuyo caso se obtendría el enantiómero del compuesto de fórmula (II).



del compuesto de fórmula (II)

45 Por ejemplo, en la resolución del compuesto (\pm) -*trans*-5 (Esquema 1), la hidrolasa cataliza preferentemente la
 50 acilación del enantiómero $(1R,2R)$ -5 (un compuesto de fórmula (I)), dando lugar al producto $(1R,2R)$ -7 (un compuesto de fórmula (II)), mientras que el isómero $(1S,2S)$ -5 permanece mayoritariamente sin acilar. La asignación de la configuración absoluta de $(1S,2S)$ -5 se ha llevado a cabo por comparación de su signo de rotación óptica con el publicado para este compuesto en el trabajo *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8655.

Esquema 1



65 Del mismo modo, en la resolución del compuesto (\pm)-*trans*-6 (un compuesto de fórmula (I)) (Ver Esquema 2), la hidrolasa cataliza preferentemente la acilación del enantiómero (1*R*,2*R*)-6, dando lugar al producto (1*R*,2*R*)-8 (un compuesto de fórmula (II)), mientras que el isómero (1*S*,2*S*)-6 permanece mayoritariamente sin acilar. Para determinar

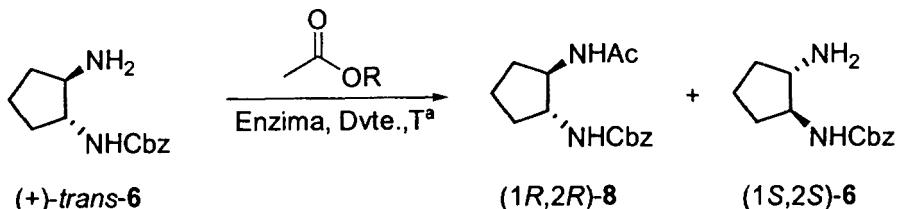
la configuración absoluta de los compuestos (1S,2S)-6 y (1R,2R)-8 obtenidos, en primer lugar se lleva a cabo una hidrólisis ácida del (1S,2S)-6 con HCl 3N acuoso para dar el diclorohidrato (1S,2S)-10 (diclorohidrato de la (1S,2S)-*trans*-1,2-ciclopentanodiamina). A continuación, se asigna la configuración absoluta por comparación de su signo de rotación óptica con el publicado en publicación *Acta. Chem. Scand.* 1972, 26, 4019.

5

Esquema 2

10

15



20

Por tanto, en ambos procesos de resolución ejemplificados, la acilación del compuesto de fórmula (I) con configuración (R,R) está más favorecida que la de su enantiómero (S,S). Sin embargo, tal y como se ha comentado, esta preferencia puede cambiar en función de la estructura del compuesto de fórmula (I) y su enantiómero, o de la hidrolasa empleada.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

A medida que aumenta la conversión del proceso de resolución, el enantiómero preferido se va consumiendo, mientras que el otro permanece prácticamente intacto. El valor concreto de conversión a la que hay que detener la reacción dependerá de la enantioselectividad de cada caso particular y de los requerimientos de pureza óptica de los productos. Cuando la reacción es suficientemente enantioselectiva, la conversión de la reacción debe ser cercana al 50% (cuando la mezcla inicial del compuesto de fórmula (I) y su enantiómero es una mezcla racémica) para obtener el máximo rendimiento de producto acilado y de sustrato remanente enantioméricamente enriquecidos. No obstante, cuando la enantioselectividad es moderada, otros valores de conversión pueden ser preferibles para asegurar un valor del exceso enantiomérico lo bastante alto de alguno de los componentes de la mezcla de reacción. Por ejemplo, es sabido que a medida que aumenta la conversión, en unas condiciones de reacción dadas, el exceso enantiomérico del sustrato remanente va aumentando y el exceso enantiomérico del producto va disminuyendo. Los valores de los excesos enantioméricos se determinan de acuerdo con el trabajo descrito en la bibliografía por Sih y col. (*J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104 7294). Una vez que se alcanza el valor deseado de conversión se detiene la reacción -mediante filtración de la hidrolasa, por ejemplo- y los compuestos resultantes se pueden separar. Esta separación se puede hacer por cromatografía o mediante extracciones ácido-base, siendo ésta última especialmente recomendable dada su sencillez y eficacia. Alternativamente, se puede someter la mezcla a las modificaciones pertinentes y luego separar los productos resultantes. Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida, el procedimiento comprende una etapa de separación de los compuestos (II) y (I), o sus enantiómeros, resultantes. Preferiblemente, el procedimiento comprende la separación mediante extracción ácido-base, recristalización o combinación de ambas.

45

Materiales de partida, preparación e intermedios de síntesis

50

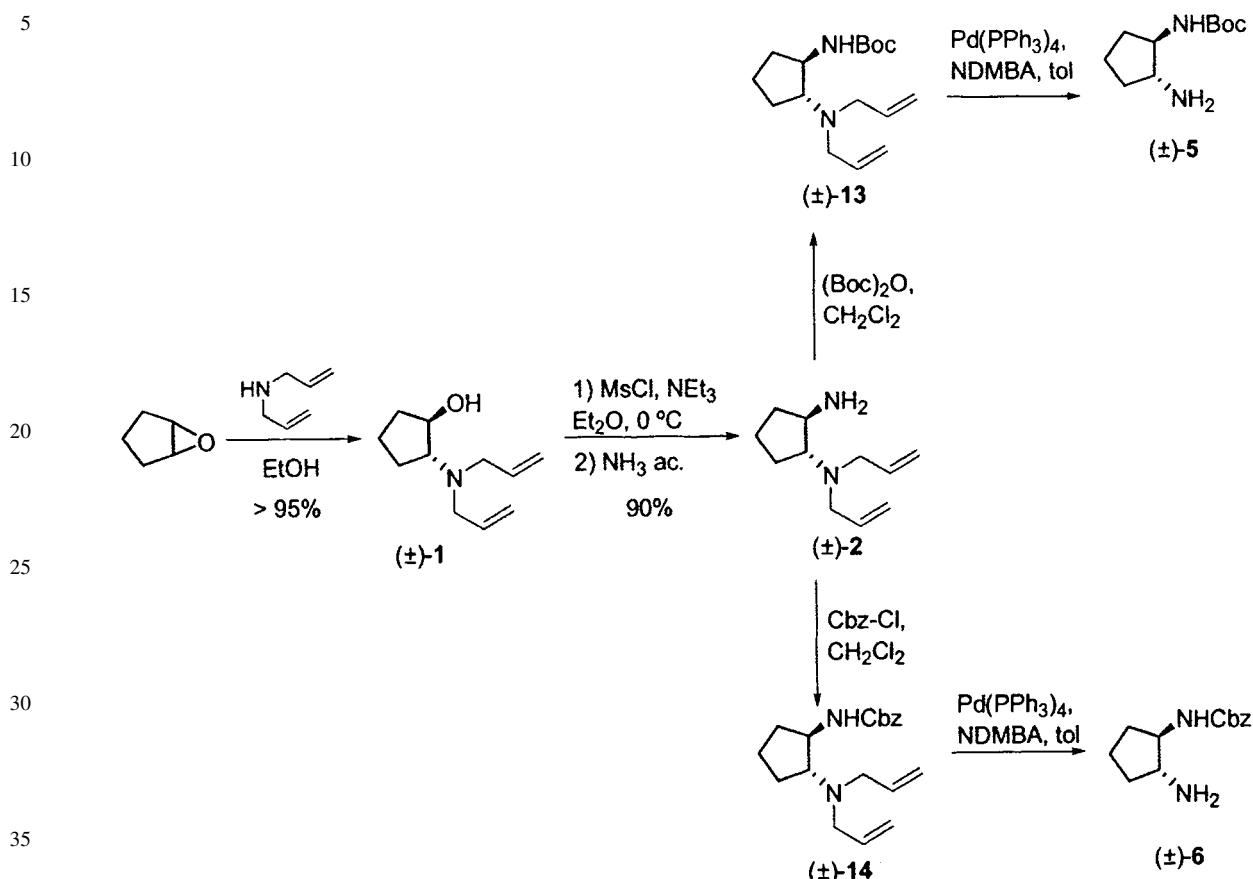
55

60

65

Los materiales de partida del procedimiento de resolución, aspectos de la presente invención, son mezclas de compuestos de fórmula (I) y sus enantiómeros, preferiblemente mezclas racémicas, de acuerdo con una realización preferida el (\pm)-*trans*-*N*-(2-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butilo (compuesto (\pm)-5) o el (\pm)-*trans*-*N*-(2-aminociclopentil)carbamato de bencilo (compuesto (\pm)-6). El esquema 3 muestra la secuencia completa de preparación de la mezcla de un compuesto de fórmula (I) y su enantiómero.

Esquema 3



Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de la mezcla racémica de un compuesto de fórmula (VII) y su enantiómero (en el esquema 3 se muestran los compuestos (\pm) -13 y (\pm) -14 como ejemplo), los cuales, preferiblemente, se pueden obtener por carbamoilación de la (\pm) -*trans*-*N,N*-dialilciclopentano-1,2-diamina (compuesto (\pm) -2 del esquema 3) en presencia de un agente de carbamoilación. Agentes de carbamoilación útiles para la presente invención son conocidos por el experto en la materia (ver, por ejemplo, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007). Por ejemplo con el correspondiente anhídrido de fórmula $R^1 12OC(C=O)O(O=C)OR^1$ o el correspondiente haluro de ácido de fórmula $X(O=C)OR^1$, en donde R^1 es como se define anteriormente y X es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro, por ejemplo, anhídrido Boc (*t*-BuOC(C=O)O(O=C)Ot-Bu) o cloruro de benciloxicarbonilo (Cl(O=C)OCH₂fenilo), y posterior desalilación catalizada por un complejo de paladio y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico.

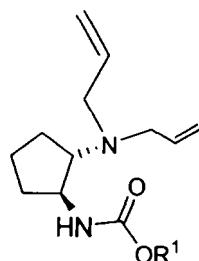
50 De acuerdo con una realización preferida, R¹ en cualquiera de los compuestos descritos en la presente invención se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, *iso*-butilo, *tert*-butilo, alilo, bencilo, *p*-metoxibencilo y 9-fluoreniletileno.

55 La (\pm) -*trans*-*N,N*-dialilciclopentano-1,2-diamina puede obtenerse a partir del óxido de ciclopenteno, material comercial y de bajo coste, de acuerdo con el método descrito en *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 751-755. La apertura del óxido de ciclopenteno con dialilamina proporciona el amino alcohol (\pm) -*trans*-1, el cual se transforma en la (f)-*trans*-*N,N*-dialilciclopentano-1,2-diamina ((\pm)-*trans*-2) mediante tratamiento sucesivo con cloruro de mesilo y una disolución acuosa de amoniaco.

60 De acuerdo con el procedimiento mostrado en el esquema 3, uno de los intermedios en la preparación de la mezcla de compuestos de fórmula (I) y sus enantiómeros, son las mezclas de un compuesto de fórmula (VII) y su enantiómero, o sus sales

5

10



(VII)

15 donde R¹ es como se define anteriormente; más preferiblemente R1 se selecciona de *terc*-butilo y bencilo.

20 De acuerdo con una realización preferida, dichos compuestos de fórmula (VII) son el (±)-N-[2-(N',N'-dialilamino)ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo (compuesto (±)-13) o el (±)-N-[2-(N',N'-dialilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo (compuesto (±)-14).

Condiciones de reacción

25 El proceso se lleva a cabo disolviendo el sustrato en un disolvente adecuado, y añadiendo la hidrolasa y el agente acilante.

30 Como medio de reacción puede emplearse un disolvente orgánico. Un disolvente adecuado puede ser un éter. Sin embargo, otros disolventes como tolueno, hidrocarburos o alcoholes pueden ser también de utilidad. De acuerdo con una realización preferida el disolvente se selecciona de acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, *terc*-butil-metiléter, di-iso-propiléter, dietil-éter, tolueno, hexano, acetonitrilo, acetona, 2-propanol, 2-metilpropan-2-ol, cloroformo y diclorometano; más preferiblemente, el disolvente es acetato de etilo.

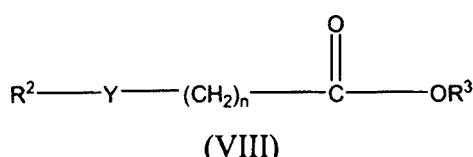
35 Preferiblemente, las hidrolasas se seleccionan del grupo que consiste en lipasas, esterasas y proteasas, tanto de origen animal como microbiano, en forma pura o semipurificada, libres o inmovilizadas, preferiblemente una lipasa. Enzimas útiles para la acilación pueden encontrarse en *Tetrahedron* **2004**, 60, 501; *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 201; o *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 797. De acuerdo con una realización preferida, la enzima es la lipasa de *Candida antarctica* (CALB), por ejemplo Novozyme SP435, comercialmente accesibles. Esta lipasa se presenta en diferentes formas de inmovilización sobre soportes, preferiblemente hidrófobos y mecánicamente resistentes o sobre resinas acrílicas, como puede ser una resina epoxiacrílica activada con grupos deca-octilo.

40 Por tanto, de acuerdo con una realización preferida, la hidrolasa está inmovilizada sobre un soporte, preferiblemente por adsorción interfacial sobre soportes hidrófobos y mecánicamente resistentes. De acuerdo con una realización particular, la lipasa está inmovilizada sobre una resina epoxiacrílica activada con grupos deca-octilo.

45 Agentes acilantes útiles para la presente invención son aquellos que pueden actuar como sustratos de la hidrolasa utilizada dando lugar a la acetilación del compuesto de fórmula (I), o sus sales. De acuerdo con una realización preferida, el compuesto acilante es un compuesto de fórmula (VIII)

50

55



(VIII)

60 donde

R², Y y n son tal y como se definen anteriormente; y

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido y haloalquilo.

65

En una realización de la presente invención, -(CH₂)_n-Y-R² en cualquiera de los compuestos descritos en la presente invención representa metilo, metoximetilo, clorometilo y bromometilo.

En una realización de la presente invención, el agente acilante se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de isopropilo, metoxiacetato de metilo, metoxiacetato de *iso*-propilo, cloroacetato de etilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo, bromoacetato de metilo, acetato de *a*-metilbencilo, metoxiacetato de *a*-metilbencilo, cloroacetato de *a*-metilbencilo y bromoacetato de *a*-metilbencilo; más preferiblemente, el agente acilante se selecciona de acetato de etilo, metoxiacetato de metilo, cloroacetato de etilo y acetato de *a*-metilbencilo; aún más preferiblemente, acetato de etilo. En una realización particular, el disolvente es acetato de etilo. Preferiblemente, el agente acilante y el disolvente son el mismo, preferiblemente acetato de etilo, lo cual tiene claras ventajas desde el punto de vista de facilidad, coste y seguridad, además de proporcionar excelentes excesos enantioméricos.

La temperatura de la reacción dependerá de la hidrolasa concreta que se use, del agente acilante y de la naturaleza de los compuestos de fórmula (I) inicialmente utilizados. En general debe ser una temperatura que permita mantener la estructura de la hidrolasa intacta sin que se produzcan fenómenos de desnaturalización. La reacción puede llevarse a cabo entre 5 y 60°C, preferiblemente entre 10 y 60°C, más preferiblemente entre 15 y 40°C.

15 *Productos del procedimiento de resolución*

Por tanto, el producto del procedimiento de resolución desarrollado por los inventores es una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, y un compuesto de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, o una mezcla que comprende el enantiómero del compuesto de fórmula (I) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, y el enantiómero del compuesto de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo.

La separación de estas mezclas mediante extracción ácido-base, una recristalización o una combinación de ambas, lo cual constituye un aspecto adicional de la presente invención, permite acceder a los compuestos de fórmula (II) enantioméricamente enriquecidos, o sus enantiómeros o sales de los mismos.

Compuestos preferidos de fórmula (II) son el (1*S*,2*S*) o el (1*R*,2*R*)-*N*-[2-(acetilamino)ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo o el (1*S*,2*S*) o el (1*R*,2*R*)-*N*-[2-(acetilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo.

En otros métodos conocidos es necesario derivatizar los productos de la resolución antes de separarlos, sin embargo, de acuerdo con la presente invención es posible separar directamente con facilidad la mezcla resultante de la resolución.

Como ya se ha visto, tanto los compuestos de fórmula (I) enantioméricamente enriquecidos, o sus sales, como los compuestos de fórmula (II) enantioméricamente enriquecidos, o sus enantiómeros o sales de los mismos permiten acceder a la *trans*-1,2-ciclopantanodiamina enantioméricamente enriquecida y/o sus enantiómeros, o sales de los mismos, mediante la escisión (desprotección) del grupo carbamato de los compuestos de fórmula (I); y/o la escisión secuencial o simultánea de los grupos acetato y carbamato de los compuesto de fórmula (II), preferiblemente mediante hidrólisis ácida o básica.

Condiciones aplicables a la presente invención pueden encontrarse en *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, 19, 751-755 (ver esquema 3 en la página 753) o en *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1309 (ver esquema 3 en la página 1313), los cuales se incorporan en su totalidad a la presente invención. Métodos generales para la desprotección de grupos amino también pueden encontrarse en Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007.

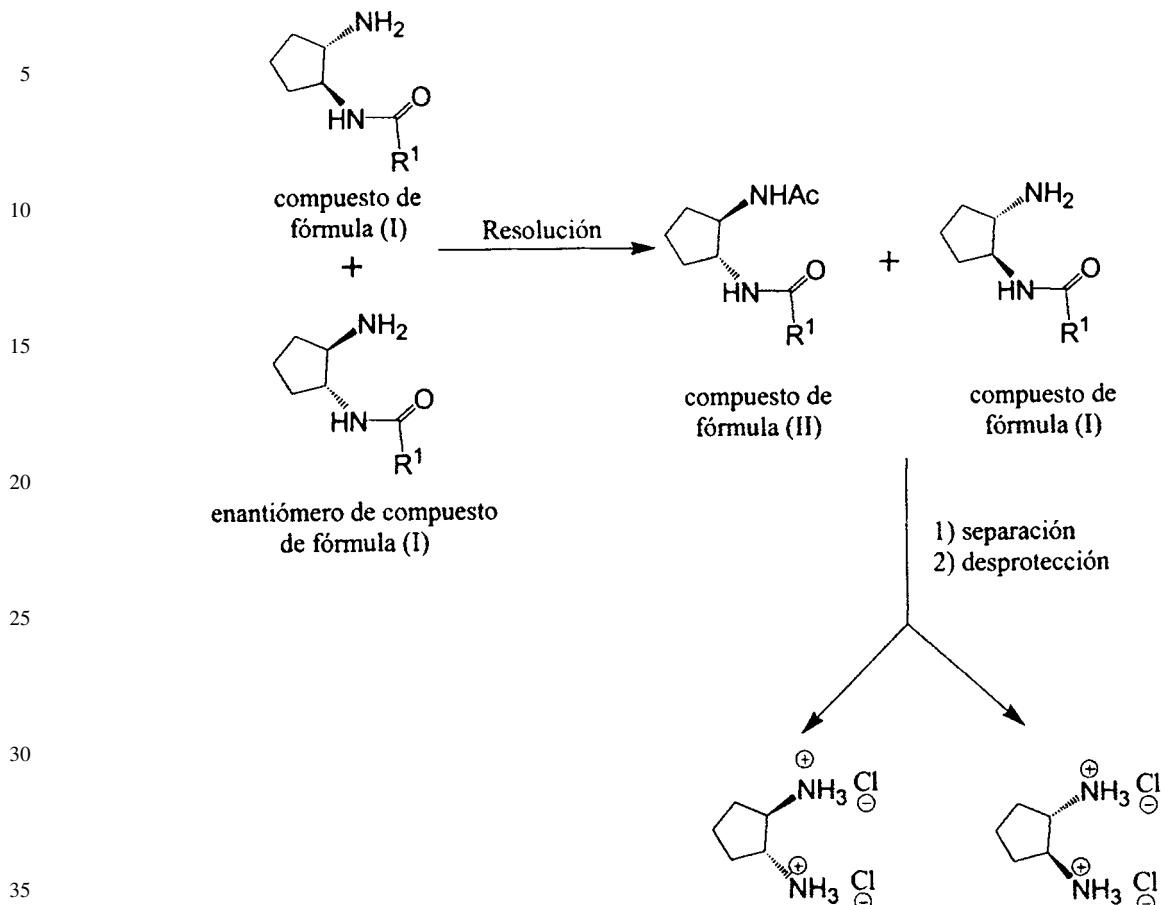
De acuerdo con una realización preferida, la hidrólisis de los compuestos de fórmula (I) o (II) enantioméricamente enriquecidos es ácida, preferiblemente con ácido clorhídrico, obteniéndose ambos enantiómeros de la sal de dicloruro de la *trans*-1,2-ciclopantanodiamina: (1*S*,2*S*)-10 o (1*R*,2*R*)-10 (ver esquema 4).

55

60

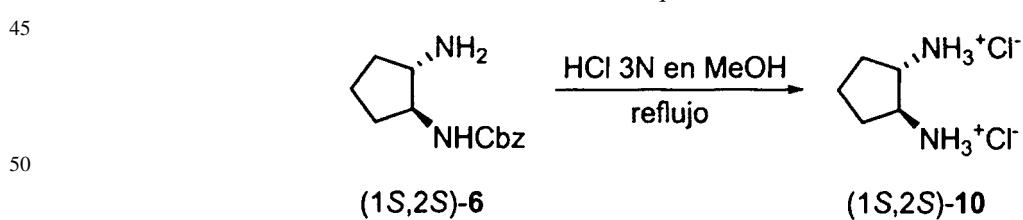
65

Esquema 4



Preferiblemente, la preparación se realiza a partir de los compuestos (1*S*,2*S*)-5, (1*R*,2*R*)-7 enantioméricamente enriquecidos, preferiblemente enantioméricamente puros; o de los compuestos (1*S*,2*S*)-6, (1*R*,2*R*)-8 enantioméricamente enriquecidos, preferiblemente enantioméricamente puros (ver Esquema 5).

Esquema 5



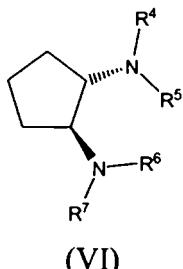
55 Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (I), sus enantiómeros, o sales de los mismos que comprende realizar una reacción de monocarbamoilación en presencia de la *trans*-1,2-ciclopantanodiamina, sus enantiómeros, o sales de los mismos, a una temperatura comprendida entre -30°C y 50°C, preferiblemente entre -20°C y 40°C, más preferiblemente entre -10°C y 30°C e incluso más preferiblemente entre -10°C y temperatura ambiente. Preferiblemente, el procedimiento de reacción consta de la adición lenta de un equivalente de una base, preferiblemente trietilamina, sobre una disolución de la *trans*-1,2-ciclopantanodiamina enantioméricamente enriquecida o sales de la misma, preferiblemente su sal de diclorohidrato (compuestos (1*S*,2*S*)-10 o (1*R*,2*R*)-10), y un equivalente del correspondiente precursor del carbamato. Reacciones para la formación de carbamatos son ampliamente conocidas para el experto en la materia (por ejemplo, ver Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007). Este procedimiento permite acceder al enantiómero del compuesto de fórmula (I) que fue acilado en el procedimiento de resolución de la invención.

Adicionalmente la *trans*-1,2-ciclopentanodiamina enantioméricamente enriquecida, o sus sales, obtenidas de acuerdo con el procedimiento de la invención, pueden ser sometidas a la posterior funcionalización de los grupos amino para obtener compuestos de fórmula (VI), o su enantiómero, enantioméricamente enriquecidos

5

10

15



20 en donde

25 R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclo aromático o no aromático sustituido o no sustituido, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, alcoxialquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, $COOR$, carbonato, $-COOH$, $-COH$, $-COR$, $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)NR_aR_b$, un grupo sililo, $-S(=O)R$ o una combinación de ellos; y donde R y R^a y R^b se seleccionan independientemente de un grupo alquilo C_1-C_8 ;

30 Los procedimientos de funcionalización de aminas o de sales ácidas de amina son conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, ver Smith, M.B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, 5^a Edición, 2001).

35 Para una mejor comprensión del procedimiento objeto de la presente invención, se exponen los siguientes ejemplos, que deben entenderse sin carácter limitativo del alcance de la invención.

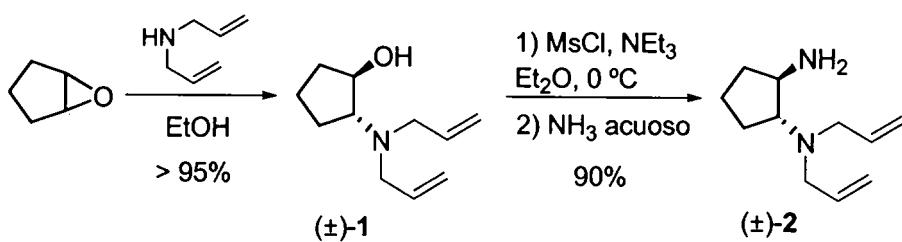
Ejemplos

40 Ejemplo 1

Síntesis de la diamina racémica (\pm) -trans-2-

45

50



55

A una disolución de 20 mmol de óxido de ciclopenteno en 40 ml de etanol se le añaden 60 mmol de dialilamina y la mezcla se agita a 95°C durante dos noches en un tubo de presión. Posteriormente, se elimina el disolvente y el exceso de dialilamina mediante evaporación a presión reducida y se obtiene el aminoalcohol (\pm) -*trans*-1 en estado de pureza con rendimiento cuantitativo. El producto anterior se disuelve en 80 ml de éter dietílico anhidro y se le añaden 64 mmol de trietilamina seca. A continuación, se enfriá la disolución anterior a 0°C y se le añaden lentamente 48 mmol de cloruro de mesilo con agitación vigorosa. Una vez completada la adición, se mantiene la agitación a esa temperatura durante 30 minutos. Pasado ese tiempo se añaden 80 mmol de trietilamina seca, 100 ml de amoniaco acuoso concentrado y se agita el sistema bifásico resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con 60 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se tratan con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. El producto (\pm) -*trans*-2 se obtiene, tras purificación por destilación a presión reducida, con un rendimiento global del 90%. Líquido incoloro, p.eb. 53–55°C (0.5 Torr).

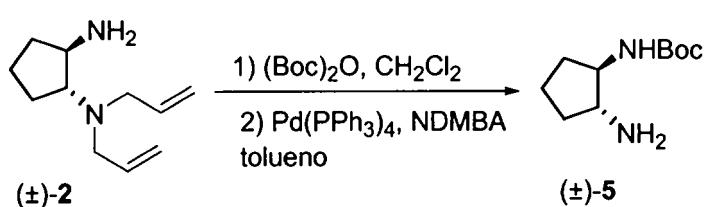
10 ^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 1.02-1.83 (m, 6H), 1.85 (sa, 2H), 2.64 (c, 1H, J 7.8 Hz), 2.85 (dd, 2H, J 7.2 y 14.3 Hz), 2.97 (c, 1H, J 8.1 Hz), 3.15 (dd, 2H, J 5.1 y 14.3 Hz), 5.00 (m, 4H), 5.75 (dd, 2H, J 5.1, 7.2, 10.2 y 17.3 Hz).

15 ^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 20.56 (CH_2), 23.07 (CH_2), 32.70 (CH_2), 53.68 (CH_2), 54.20 (CH), 70.42 (CH), 116.28 (CH₂), 136.95 (CH).

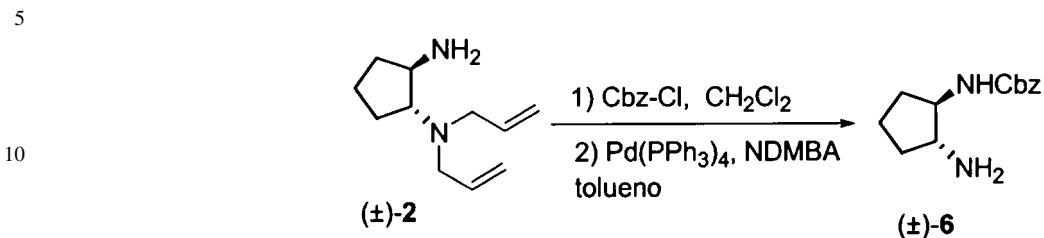
20 E.M.-ESI $^+$: 181 [(M+H) $^+$,100].

25 10 Ejemplo 2

30 15 *Síntesis del aminocarbamato racémico (\pm)-trans-5*



Ejemplo 3

Síntesis del aminocarbamato racémico (\pm)-*trans*-6

15 A una disolución de 15 mmol de la diamina racémica (\pm)-*trans*-2 en 30 ml de diclorometano se le adicionan, lentamente y a 0°C, 16 mmol de cloruro de benciloxicarbonilo. La mezcla resultante se agita durante 7 horas permitiendo que alcance la temperatura ambiente. Pasado ese tiempo se lava la fase orgánica sucesivamente con 30 ml de NaOH 1N y con 30 ml de salmuera. A continuación, se trata con Na₂SO₄ anhídrico, se filtra y se concentra a sequedad. El producto crudo (\pm)-*trans*-4 resultante se somete directamente a la etapa posterior de desalilación sin purificación previa y siguiendo un procedimiento análogo al descrito para la síntesis de (\pm)-*trans*-5 en el ejemplo 2. Para su caracterización, se purifica una muestra analítica de (\pm)-4: Aceite incoloro.

20 25 ¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 1.23-1.80 (m, 5H), 2.11 (q, 1H, *J* 6.2 Hz), 2.84-2.97 (m, 1H), 3.04 (dd, 2H, *J* 6.9 y 14.3 Hz), 3.21 (dd, 2H, *J* 5.8 y 14.3 Hz), 3.81 (m, 1H), 4.82 (sa, 1H), 5.07 (m, 6H), 5.85 (dd, 2H, *J* 5.8, 7.2, 10.1 y 17.2 Hz).

30 ¹³C-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 20.70 (CH₂), 23.91 (CH₂), 31.29 (CH₂), 53.32 (2 x CH₂), 53.40 (CH), 66.28 (CH₂), 66.94 (CH), 116.70 (CH₂), 127.79 (CH), 128.33 (CH), 136.40 (CH), 156.02 (C).

35 E.M.-ESI⁺: 315 [(M+H)⁺,100].

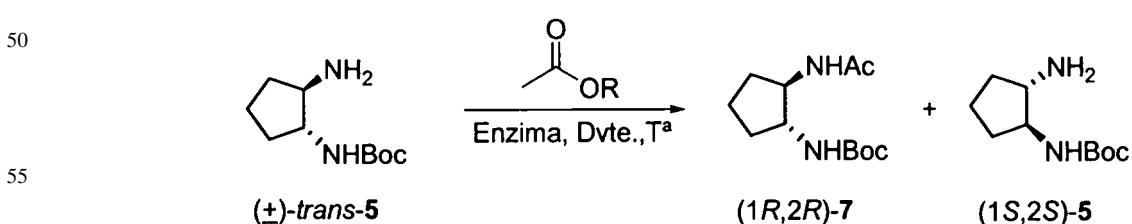
Finalmente, el producto (\pm)-*trans*-6 se obtiene con un rendimiento del 82%. Aceite incoloro.

40 45 ¹H-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 1.25-1.40 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 4H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.99 (c, 1H, *J* 7.3 Hz), 3.57 (m, 1H), 4.87 (sa, 1H, NH), 5.08 (s, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H, Ph).

50 ¹³C-RMN (CDCl₃), δ (ppm): 20.54 (CH₂), 30.89 (CH₂), 32.95 (CH₂), 59.87 (CH), 60.70 (CH), 66.59 (CH₂), 128.34 (CH), 128.43 (CH), 136.36 (C), 156.41 (C).

55 E.M.-ESI⁺: 235 [(M+H)⁺,100].

Ejemplo 4

Resolución por acilación enzimática del aminocarbamato racémico (\pm)-*trans*-5

60 A un erlenmeyer que contiene 10.0 mmol de (\pm)-*trans*-*N*-(2-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butilo (5) y CALB (1.0 g) se le añade, bajo atmósfera de nitrógeno, 60.0 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se agita a 10°C y 200 rpm. Cuando se alcanza la conversión deseada (dependiendo si se desea obtener de forma enantiopura sustrato o producto), el hidrolasa se filtra y se lava con metanol. Los disolventes del filtrado se evaporan a presión reducida y el crudo se redissuelve en 40 ml de diclorometano. La fase orgánica se extrae dos veces con 30 ml de HC1 3N, se trata con Na₂SO₄ anhídrico, se filtra y se concentra a sequedad dando lugar al producto de esta reacción enzimática, el carbamato (1*R*,2*R*)-*N*-(2-(acetilamino)ciclopentil)carbamato de *terc*-butilo (7). Rendimiento 90%. Conversión: 49%, ee >98%. Dicho producto se recristaliza en etanol y se obtiene en forma enantioméricamente pura. Sólido blanco, p.f. 162-164°C. ee >99%; [α]_D²⁰ +38.2 (c 0.67, CHCl₃).

10 ^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 1.30-1.45 (m, 11H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.00-2.20 (m, 2H), 3.65-3.90 (m, 2H), 4.89 (sa, 1H, NH), 6.29 (sa, 1H, NH).

15 ^{13}C -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 19.40 (CH_2), 23.19 (CH_3), 28.23 (CH_3), 29.15 (CH_2), 29.70 (CH_2), 56.76 (CH), 57.43 (CH), 79.57 (C), 155.63 (C), 170.89 (C).

E.M.-ESI $^+$: 243 [(M+H) $^+$, 65].

20 Las fases acuosas ácidas se juntan y se añade lentamente a 0°C NaOH 3N hasta que la disolución alcance un pH superior a 12. La disolución básica resultante se extrae tres veces con 30 ml de éter dietílico. La fase orgánica se trata con Na_2SO_4 anhídrico, se filtra y se concentra a sequedad obteniéndose el sustrato remanente de la reacción enzimática, el (1S,2S)-*N*-(2-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butilo (5) con un rendimiento del 90%. Sólido blanco, p.f. 60-62°C. *ee* >99%; $[\alpha]_D^{20} +10.4$ (*c* 1.0, CHCl_3).

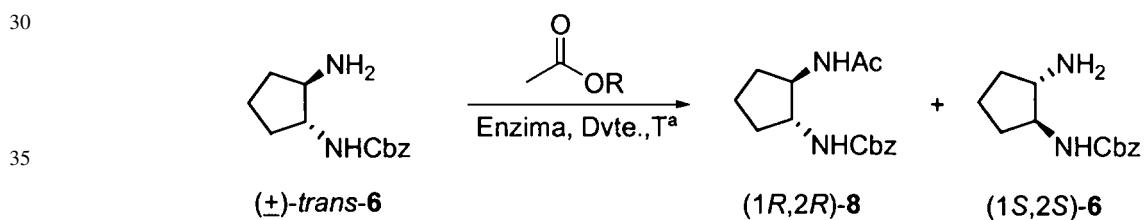
25 ^1H -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 1.10-1.65 (m, 15H), 1.75-2.05 (m, 2H), 2.85 (c, 1H, *J* 7.3 Hz), 3.35-3.45 (m, 1H), 4.44 (sa, 1H, NH).

30 ^{13}C -RMN (CDCl_3), δ (ppm): 20.7 (CH_2), 28.3 (CH_3), 31.0 (CH_2), 33.0 (CH_2), 59.5 (CH), 60.4 (CH), 79.2 (C), 156.1 (C).

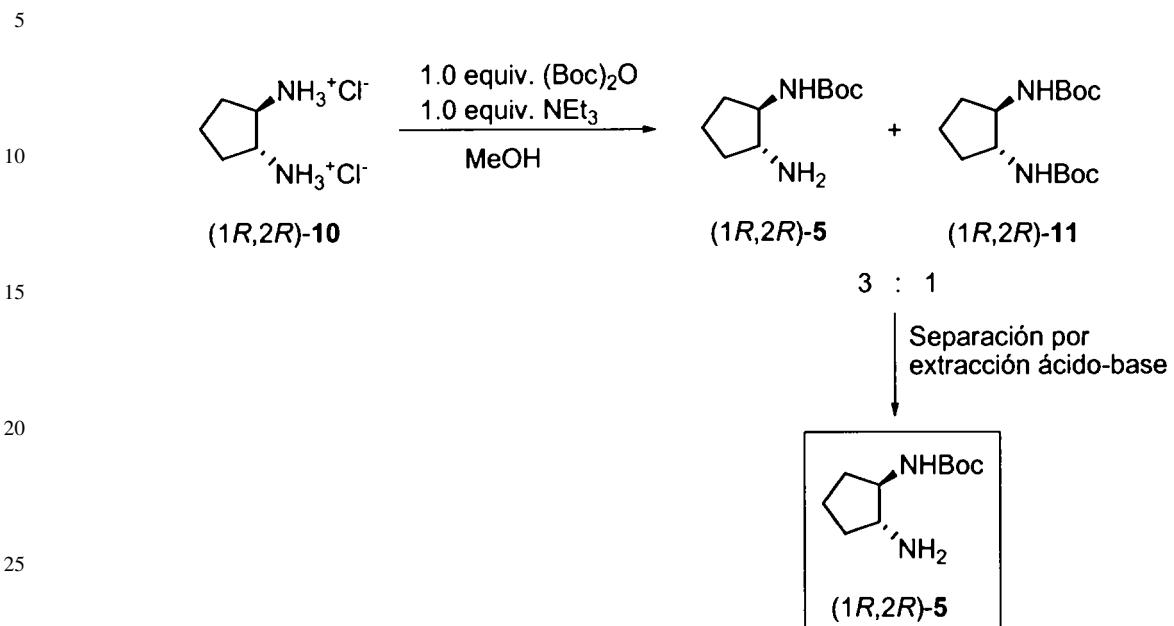
E.M.-ESI $^+$: 201 [(M+H) $^+$, 100].

25 Ejemplo 5

Resolución por acilación enzimática del aminocarbamato racémico (±)-trans-6



Ejemplo 6

Síntesis de *(1R,2R)-N*-(2-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butilo, *(1R,2R)-5*

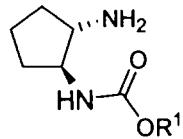
A una disolución de 5.0 mmol de *(1R,2R)-10* y 5.0 mmol de anhídrido Boc en MeOH (80 ml) se le gotea, lentamente y a 0°C, 5.0 mmol de trietilamina (aprox. 15 minutos con embudo de adición compensada). La reacción se agita a esa temperatura durante 24 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y al crudo resultante se le añaden 150 ml de CH_2Cl_2 y 150 ml de NaOH 1N. Se separan las fases y se desecha la fase acuosa. La fase orgánica se extrae tres veces con 100 ml de HCl 3N. Las fases acuosas ácidas se juntan y se añade lentamente a 0°C NaOH 3N hasta que la disolución alcance un pH superior a 12. La disolución básica resultante se extrae tres veces con 75 ml de éter dietílico. La fase orgánica se trata con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. Rendimiento 75%. Sólido blanco, $ee > 99\%$; $[\alpha]_D^{20} -10.6$ (*c* 1.0, CHCl_3).

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la obtención de una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, y un compuesto de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, o para la obtención de una mezcla que comprende el enantiómero del compuesto de fórmula (I) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, y el enantiómero del compuesto de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo,

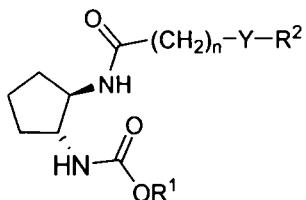
10

15



20

(I)



(II)

donde

25 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido y arilalquilo sustituido o no sustituido;

30 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo y fenilo no sustituido o mono-, di- o trisustituido con sustituyentes idénticos o distintos que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , fenilo y fenoxilo;

n representa los números 0, 1, 2 ó 3; e

35 Y representa un enlace, oxígeno, azufre, o un grupo $-NR^8$ en donde R^8 representa hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 ;

que comprende reaccionar una mezcla que comprende dicho compuesto de fórmula (I) y su enantiómero, o sus sales, con un agente acilante en presencia de una hidrolasa.

40

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en *terc*-butilo, bencílo, alilo, metilo, etilo, *iso*-butilo, *p*-metoxibencílo y 9-fluoreniletilo.

45 3. El procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en donde $-(CH_2)_n-Y-R^2$ representa metilo, metoximetilo, clorometilo y bromometilo.

4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que adicionalmente comprende separar los compuestos (II) y (I), o sus enantiómeros.

50 5. El procedimiento según la reivindicación 4, donde la etapa de separación se realiza mediante extracción ácido-base, recristalización o combinación de ambas.

6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la hidrolasa es una lipasa.

55 7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la hidrolasa es la fracción B de la lipasa *Candida antarctica*.

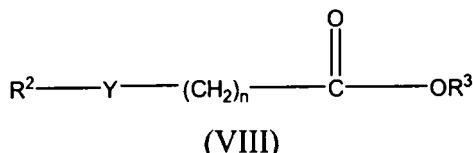
8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la hidrolasa está inmovilizada sobre un soporte.

60 9. El procedimiento según las reivindicaciones 7 y 8, donde el soporte sobre el que se inmoviliza la lipasa *Candida antarctica* es una resina epoxiacrílica activada con grupos deca-octilo.

65

10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente acilante es un compuesto de fórmula general (VIII)

5



10

donde

15 R^2 , Y y n son tal y como se definen en la reivindicación 1; y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido y haloalquilo.

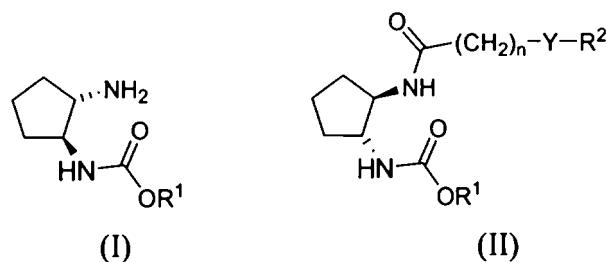
20 11. El procedimiento según la reivindicación 10, donde el agente acilante se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de isopropilo, metoxiacetato de metilo, metoxiacetato de isopropilo, cloroacetato de etilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo, bromoacetato de metilo, acetato de a-metilbencilo, metoxiacetato de a-metilbencilo, cloroacetato de a-metilbencilo y bromoacetato de a-metilbencilo.

25 12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la reacción se realiza en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, *terc*-butil-metiléter, di-*iso*-propiléter, dietil-éter, tolueno, hexano, acetonitrilo, acetona, 2-propanol, 2-metilpropan-2-ol, cloroformo y diclorometano.

30 13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde el agente acilante y el disolvente son ambos acetato de etilo.

35 14. Una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, y un compuesto de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, o una mezcla que comprende el enantiómero del compuesto de fórmula (I) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo, y el enantiómero del compuesto de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido, o sales del mismo,

40



45

50 donde R^1 , R^2 , Y y n son tal y como se definen la reivindicación 1.

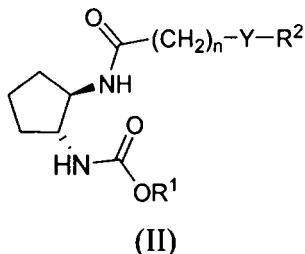
55 15. Mezcla según la reivindicación 14, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en *terc*-butilo, bencilo, alilo, metilo, etilo, *iso*-butilo, *p*-metoxibencilo y 9-fluoreniletilo.

60 16. Mezcla según la reivindicación 14 ó 15, en donde $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-\text{R}^2$ representa metilo, metoximetilo, clorometilo y bromometilo.

17. Una mezcla según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, que es racémica.

65 18. Un procedimiento para la separación de una mezcla tal y como se define en la reivindicación 14 en sus compuestos enantioméricamente enriquecidos, la cual comprende una extracción ácido-base, una recristalización o una combinación de ambas.

19. Un compuesto de fórmula (II) enantioméricamente enriquecido, o su enantiómero o sales de los mismos



donde R^1 , R^2 , Y y n son tal y como se definen la reivindicación 1.

20. Compuesto según la reivindicación 19, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en *terc*-butilo, bencilo, alilo, metilo, etilo, *iso*-butilo, *p*-metoxibencilo y 9-fluorenilo.

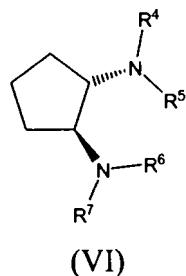
21. Compuesto según la reivindicación 19 ó 20, en donde $-(CH_2)_n-Y-R^2$ representa metilo, metoximetilo, clorometilo y bromometilo.

22. Un procedimiento para la obtención de la *trans*-1,2-ciclopentanodiamina enantioméricamente enriquecida, o sales de las mismas que comprende las siguientes etapas:

- a) el procedimiento definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13;
- b) separar la mezcla obtenida en la etapa anterior en los compuestos (II) y (I) enantioméricamente enriquecidos, o sus enantiómeros, preferiblemente mediante extracciones ácido/base, recristalización o una combinación de ambos; y
- c) escindir el grupo carbamato de dicho compuesto de fórmula (I); y/o escindir secuencial o simultáneamente los grupos $-(C=O)-(CH_2)_n-Y-R^2$ y carbamato de dicho compuesto de fórmula (II), preferiblemente mediante hidrólisis ácida o básica.

23. Uso de una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) y su enantiómero o sales de los mismos para la obtención de la *trans*-1,2-ciclopentanodiamina enantioméricamente enriquecida, o sales de las mismas.

24. Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula (VI), o su enantiómero, enantioméricamente enriquecidos



en donde

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterociclo aromático o no aromático sustituido o no sustituido, hidroxialquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, alcoxialquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, $COOR$, carbonato, $-COOH$, $-COH$, $-COR$, $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)NR_aR_b$, un grupo sililo, $-S(=O)R$ o una combinación de ellos; y donde R y R^a y R^b se seleccionan independientemente de un grupo alquilo C_1-C_8 ;

que comprende la preparación de la *trans*-1,2-ciclopentanodiamina enantioméricamente enriquecida, o sus sales, de acuerdo con el procedimiento definido en la reivindicación 22; y la funcionalización de los grupos amino para la introducción de los grupos R^4 , R^5 , R^6 y R^7 .

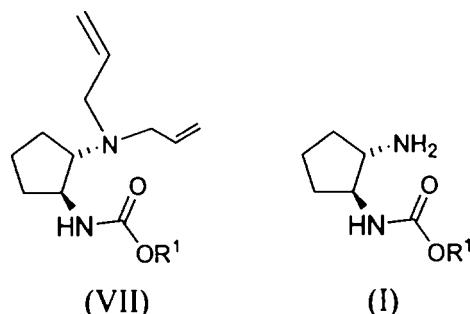
25. Uso de una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o sus enantiómeros o sales de los mismos para la obtención de un compuesto de fórmula (VI) y/o su enantiómero, o sales de los mismos.

26. Una mezcla de los enantiómeros del *trans*-*N*-(2-aminociclopentil)carbamato de bencilo, o sales del mismo.

5

27. Procedimiento para la preparación de una mezcla racémica de un compuesto de fórmula (I) y su enantiómero, o sus sales, que comprende eliminar los grupos alilo, preferiblemente en presencia de paladio, de la mezcla racémica de un compuesto de fórmula (VII) y su enantiómero

10



15

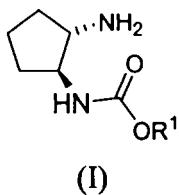
donde R¹ se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido y arilalquilo sustituido o no sustituido.

25

28. Procedimiento según la reivindicación 27, en donde dicha mezcla racémica de un compuesto de fórmula (VII) y su enantiómero se prepara por carbamoilación de la (\pm) -*trans*-*N,N*-dialilciclopentano-1,2-diamina en presencia de un agente de carbamoilación.

30

29. Un procedimiento para la preparación de un compuesto enantioméricamente enriquecido de fórmula (I), sus enantiómeros, o sales de los mismos



40

donde R¹ se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido y arilalquilo sustituido o no sustituido;

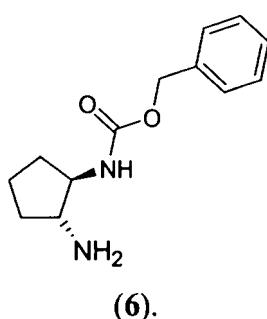
45

que comprende realizar una reacción de monocarbamoilación en presencia de la *trans*- 1,2-ciclopentanodiamina enantioméricamente Enriquecida, o sales de la misma, a una temperatura comprendida entre -30°C y 50°C, preferiblemente entre -20 y 40°C, más preferiblemente entre -10°C y 30°C, más preferiblemente entre -10°C y temperatura ambiente.

50

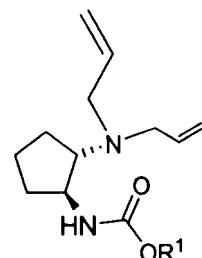
30. Un compuesto de fórmula (6), o sus enantiómeros

55



ES 2 331 867 B1

31. Una mezcla de un compuesto de fórmula (VII) y su enantiómero, o sus sales



donde R^1 se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido y arilalquilo sustituido o no sustituido con el proviso de que R^1 no es *terc*-butilo.



(11) ES 2 331 867
(21) Nº de solicitud: 200802138
(22) Fecha de presentación de la solicitud: 17.07.2008
(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 2117249 T3 (GLAXO) 08.11.1995, página 21, preparación 30.	30
A	ES 2237234 A1 (UNIVERSIDAD DE OVIEDO) 16.07.2005, todo el documento, en especial reivindicación 3; figuras 2,3.	1-31
A	A LUNA et al., ORGANIC LETTERS 2002, vol. 4, nº 21, pp. 3627-3629. "Biocatalytic approaches toward the synthesis of both enantiomers of trans-cyclopentane-1,2-diamine", todo el documento.	1-31

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 02.11.2009	Examinador P. Fernández Fernández	Página 1/4
--	--------------------------------------	---------------

INFORME DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

Nº de solicitud: 200802138

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C 211/36 (2006.01)

C07C 271/24 (2006.01)

C07C 233/41 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI,CAS,REGISTRY

OPINIÓN ESCRITA

Nº de solicitud: 200802138

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.11.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-29,31	SÍ
	Reivindicaciones	30	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-29,31	SÍ
	Reivindicaciones	30	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 2117249	08.11.1995
D02	ES 2237234	16.07.2005
D03	Organic Letters 2002, vol. 4,nº 21,pp. 3627-3629	2002

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a los compuestos de fórmulas (II) y (X) (reivindicación 1) enantioméricamente enriquecidos, sus enantiómeros y sales de los mismos, a una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II) o una mezcla que comprende el enantiómero del compuesto de fórmula (I) y el enantiómero del compuesto de fórmula (II), a una mezcla que comprende el compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (X) o una mezcla que comprende el enantiómero del compuesto de fórmula (IX) y el enantiómero del compuesto de fórmula (X). También se refiere al procedimiento de obtención de las mezclas anteriores y a un procedimiento para la obtención de trans-1,2-ciclopentanodiamina enantioméricamente enriquecida y a una mezcla de los enantiómeros del trans-N-(2-aminociclopentil)-carbamato de bencilo o de los enantiómeros del N-(2-acetilamino)ciclopentil-carbamato de terc-butilo. También se reivindica el compuesto de fórmula 6 y sus enantiómeros (reivindicación 31).

El documento D1 (página 21, preparación 30) divulga el compuesto de la reivindicación 30 de la solicitud, por tanto afecta a la novedad de dicha reivindicación, aunque el procedimiento de preparación de este compuesto que se divulga en D1 es distinto del descrito en la solicitud.

El documento D2 divulga un método de preparación de (+) y (-)-trans-ciclopentano-1,2-diamina que utiliza la lipasa Candida antarctica y acilación con malonato de dietilo, el agente acilante que utiliza el método propuesto en la solicitud es distinto, preferentemente acetato de etilo (reivindicación 11) y se evita la azida intermedia del procedimiento divulgado en D2, ver figuras 2 y 3 (página 9) de D2. Por tanto el procedimiento y las mezclas descritas en la solicitud son nuevos y tienen actividad inventiva, ya que suponen una mejora en el procedimiento de síntesis que no sería evidente a partir del estado de la técnica divulgado en D2. El documento D3 divulga un procedimiento para la obtención de los enantiómeros de trans-ciclopentano-1,2-diamina similar al divulgado en D2, utilizando malonato de dietilo y la lipasa C. antarctica como catalizador selectivo, para obtener el enantiómero del bis amidoéster, por lo que el procedimiento divulgado en D3 difiere del propuesto en la solicitud por los mismos motivos que el divulgado en D2.

Del estado de la técnica expuesto se concluye que las reivindicaciones 1-29 y 31 son nuevas y tienen actividad inventiva y que la reivindicación 30 está anticipada en D1 y por tanto carece de novedad, según los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.