



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014029478-0 B1



(22) Data do Depósito: 31/05/2013

(45) Data de Concessão: 17/01/2023

(54) Título: COMPOSTOS, FÁRMACOS DE AMINOÁCIDO CONTENDO FLÚOR E USO DESTES

(51) Int.Cl.: C07C 229/50; A61K 31/265; A61K 31/357; A61K 38/00; A61P 9/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/06/2012 JP 2012-126162; 15/03/2013 JP 2013-052574.

(73) Titular(es): TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD..

(72) Inventor(es): TAKASHI HASHIHAYATA; NORIKAZU OTAKE; NAOKI MIYAKOSHI; KAZUNARI SAKAGAMI.

(86) Pedido PCT: PCT JP2013065202 de 31/05/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/180271 de 05/12/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/11/2014

(57) Resumo: COMPOSTOS, FÁRMACOS DE AMINOÁCIDO CONTENDO FLÚOR E USO DESTES. A presente invenção refere-se ao fornecimento de um profármaco de ami-noácido contendo flúor representado pela fórmula geral (I)Fórmula 1 que faz um aminoácido contendo flúor, que é um agonista de receptor de glutamato metabotrópico do grupo 2 em um profármaco, ou um sal farma-ceuticamente aceitável do mesmo. Mais especificamente, é fornecido um profármaco que realça a exposição in vivo e aumenta a capacidade de absorção oral e outra capacidade de absorção mucosal de um composto de origem agindo em receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2 como um agente para o tratamento ou prevenção de doenças em que receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2 são referidos estar envolvidos, tal como: esquizofrenia, transtorno de ansiedade e suas doenças relacionadas, depressão, transtorno bipolar, epilepsia, transtornos do desenvolvimento, transtornos do sono, e outras doenças neuropsiquiátricas; e dependência de fármaco, distúrbios cognitivos, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Parkinson, distúrbios do movimento associados com rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiência cerebral, distúrbios da medula espinhal, cefalopatia, e outras doenças neurológicas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS, FÁRMACOS DE AMINOÁCIDO CONTENDO FLÚOR E USO DESTES**".

CAMPO TÉCNICO

[001] A presente invenção refere-se a profármacos do ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, que é um agonista de receptor de glutamato metabotrópico (em seguida, da mesma forma referido como composto de origem ou Composto (IV)). Mais especificamente, a invenção refere-se a profármacos do ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0] hexano-2,6-dicarboxílico de agonista de receptor de glutamato metabotrópico, que é esperado ser útil como agentes para tratamento ou prevenção de doenças em que receptores de glutamato metabotrópico do grupo 2 são referidos estar envolvidos, tal como esquizofrenia, distúrbio de ansiedade e suas doenças relacionadas, depressão, transtorno bipolar, epilepsia, transtornos do desenvolvimento, transtornos do sono e outras doenças neuropsiquiátricas, e dependência de fármaco, distúrbios cognitivos, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Parkinson, distúrbios do movimento associados com rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiência cerebral, distúrbios da medula espinhal, cefalopatia e outras doenças neurológicas.

[002] A presente invenção da mesma forma refere-se a profármacos que são formados a partir do composto de origem agindo em receptores de glutamato metabotrópicos e que, como um resultado da formação, aumenta a capacidade de absorção da mucosa tal como capacidade de absorção oral e aumenta a exposição *in vivo* do composto de origem.

TÉCNICA ANTECEDENTE

[003] Em recentes anos, sucessivos estudos de clonagem do gene de receptor de glutamato foram conduzidos, com a constatação que receptores de glutamato têm muitos subtipos. Até agora, receptores de

glutamato são geralmente divididos em duas categorias: "receptores ionotrópicos tendo uma estrutura de canal iônica" e "receptores metabotrópicos acoplados a proteína G". Além disso, receptores de glutamato ionotrópicos são divididos em três grupos: NMDA, α-amino-3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA) e receptores de cainato (Documento de não Patente 1), enquanto receptores de glutamato metabotrópicos são divididos em oito grupos, mGluR1 a mGluR⁸ (Documentos de não Patente 2 e 3). Receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2 existem nas pré-sinapses do sistema nervoso glutamatérgico e funcionam como autorreceptores, desse modo, suprimindo liberação excessiva de ácido glutâmico (Documentos de não Patente 4 e 5). Visto que o sistema nervoso glutamatérgico está envolvido em várias funções neuropsiquiátricas, é deduzido que compostos agindo em receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2 podem ser eficazes para tratamento ou prevenção de doenças neurológicas e doenças neuropsiquiátricas agudas e crônicas.

[004] Como um agonista de receptor de glutamato metabotrópico do grupo 2, ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, é descrito (Documento de Patente 1). Os valores de EC₅₀ para a atividade agonística é 29,4 nM e 45,4 nM para mGluR2 e mGluR3, respectivamente, e foi confirmado que o agonista tem o efeito de suprimir hiperatividade provocada por fenciclidina em modelo de rato com esquizofrenia, com um valor de ED₅₀ informado de 5,1 mg/kg. Foi da mesma forma confirmado que o agonista tem o efeito de suprimir comportamento de entrelaçamento da cabeça eliciado por fenciclidina e resposta a rejeição condicionada, que são modelos de esquizofrenia (Documentos de não Patente 6 e 7).

[005] Entretanto, a capacidade de absorção oral de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-

dicarboxílico é pobre em macacos. Isto sugere a possibilidade que a capacidade de absorção oral pode, da mesma forma, ser pobre em humanos.

[006] Há principalmente duas abordagens para melhora da capacidade de absorção mucosal (por exemplo, capacidade de absorção oral) de compostos. Uma é um método de mudar suas estruturas químicas eles mesmos e a outra é um método de elaborar um meio de formulação sem mudar suas estruturas químicas. O último método abrange ligar um grupo de modificação pequeno tal como um grupo alquila ou um grupo acila a um substituinte reativo tal como um grupo hidroxila ou grupo amina de compostos para em seguida formar em profármacos.

[007] Compostos preferidos, como os profármacos mencionados acima, são compostos que existem estavelmente em formas de profármacos antes da absorção, exibem absorção melhorada depois de ser formado em profármacos e são convertidos a composto de origem quimicamente ou enzimaticamente e rapidamente no intestino delgado, no fígado e/ou plasma, durante e/ou depois da absorção.

[008] Entretanto, é difícil de desenvolver profármacos ideais que satisfazem todas as condições mencionadas acima. Por exemplo, derivados de profármaco tendo uma ligação de éster podem ser mais prováveis de ser hidrolisados, que podem ter uma grande influência em estabilidade química antes da absorção. Como para derivados de profármacos tendo uma ligação de amida, uma grande mudança das propriedades físicas de compostos pode ter uma grande influência em capacidade de absorção mucosal tal como capacidade de absorção oral. Além disso, uma ligação de amida é menos provável ser hidrolisada, que pode ter uma grande influência em biotransformação de compostos para compostos de origem e concentrações de plasma. Além disso, é difícil de predizer os perfis farmacocinéticos de profár-

macos porque enzimas que controlam biotransformação de profármacos a compostos de origem são substratos específicos e particularmente, por exemplo, o bloqueio estérico de um substituinte inserido para formação de profármacos previne reação das enzimas. Por estas razões, não é de forma fácil aumentar as concentrações de plasma de compostos de origem calculando-se possíveis melhorias na capacidade de absorção mucosal (por exemplo, capacidade de absorção oral) de profármacos e sua transformação a compostos de origem.

[009] De fato, Documento de Patente 1 fornece descrições gerais em profármacos de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, porém nenhuma descrição concreta nos profármacos. Não houve exemplos prósperos de formação de profármacos até agora desde 1999, quando a aplicação de acordo com o documento de patente foi arquivada.

LISTA DE CITAÇÃO

DOCUMENTO DE PATENTE

[0010] Documento de Patente 1: JP H11-279129 A

DOCUMENTOS DE NÃO PATENTE

[0011] Documento de Não Patente 1: Science, 258, 59, 7-603, 1992,

[0012] Documento de Não Patente 2: J. Neurosci., 13, 1372-1378, 1993

[0013] Documento de Não Patente 3: Neuropharmacol., 34, 1-26, 1995

[0014] Documento de Não Patente 4: Neuropharmacol., 40, 20-27, 2001

[0015] Documento de Não Patente 5: Eur. J. Pharmacol., 356, 149-157, 1998

[0016] Documento de Não Patente 6: J. Med. Chem., 43, 4893-4909, 2000

[0017] Documento de Não Patente 7: Life Science, 73, 1721-1728, 2003,

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

PROBLEMA TÉCNICO

[0018] Um objetivo da presente invenção é fornecer profármacos que aumentam a capacidade de absorção mucosal (por exemplo, capacidade de absorção oral) do composto de origem agindo em receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2 e que aumenta a exposição *in vivo* do composto de origem, servindo como agentes para tratamento ou prevenção de condições em que receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2 são referidos estar envolvidos, tal como esquizofrenia, transtorno de ansiedade e suas condições relacionadas, depressão, transtorno bipolar, epilepsia, transtornos do desenvolvimento, transtornos do sono e outras condições neuropsiquiátricas, e dependência de fármaco, distúrbios cognitivos, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Parkinson, distúrbios do movimento associados com rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiência cerebral, distúrbios da medula espinhal, cefalopatia e outras condições neurológicas.

SOLUÇÃO PARA PROBLEMA

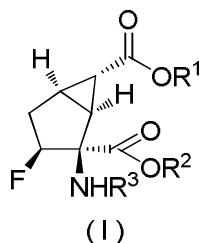
[0019] Os inventores da presente invenção conduziram estudos extensos e intensivos em profármacos de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico que é o composto de origem agindo em receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2 e, como um resultado, os inventores constataram que alguns tipos de derivados servindo como profármacos aumentam capacidade de absorção mucosal tal como capacidade de absorção oral e aumentam a exposição *in vivo* do composto de origem. Esta constatação levou à conclusão da presente invenção.

[0020] A presente invenção é descrita abaixo em detalhes. Moda-

lidades da presente invenção (em seguida, os compostos das modalidades são referidos como "Compostos Inventivos") são descritas abaixo.

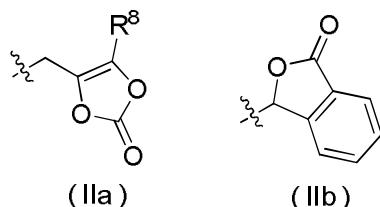
[0021] (1) Um composto representado pela fórmula (I):

Fórmula 1



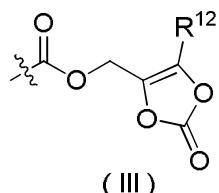
em que R¹ e R², que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada qual um átomo de hidrogênio, fórmula -(CR⁴R^{4'})-O-CO-R⁵ ou -(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷, ou a fórmula seguinte (IIa) ou (IIb):

Fórmula 2



[0022] R³ é um átomo de hidrogênio, fórmula -(AA)n-H, -CO-O-(CR⁹R^{9'})-O-CO-R¹⁰ ou -CO-O-(CR⁹R^{9'})-O-CO-O-R¹¹, ou a seguinte fórmula (III):

Fórmula 3



[0023] em que R^4 e $R^{4'}$, que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada qual um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila;

[0024] R^5 é um grupo C1-10 alquila, um grupo C3-8 cicloalquila (o grupo C₃₋₈ cicloalquila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila), um grupo adamantila (o grupo adamantila sendo

opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila), ou um grupo fenila (o grupo fenila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de um átomo de halogênio e um grupo C₁₋₆ alquila);

[0025] R⁶ e R^{6ⁱ} que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada qual um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila;

[0026] R⁷ é um grupo C₁₋₁₀ alquila, um grupo C₃₋₈ cicloalquila (o grupo C₃₋₈ cicloalquila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila), um grupo adamantila (o grupo adamantila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila), ou um grupo arila (o grupo arila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de um átomo de halogênio e um grupo C₁₋₆ alquila);

[0027] R⁸ é um grupo C₁₋₆ alquila ou um grupo fenila;

[0028] R⁹ e R^{9ⁱ} que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada qual um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila;

[0029] R¹⁰ é um grupo C₁₋₁₀ alquila, um grupo C₃₋₈ cicloalquila (o grupo C₃₋₈ cicloalquila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila), um grupo adamantila (o grupo adamantila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila), ou um grupo fenila (o grupo fenila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de um átomo de halogênio e um grupo C₁₋₆ alquila);

[0030] R¹¹ é um grupo C₁₋₁₀ alquila, um grupo C₃₋₈ cicloalquila (o grupo C₃₋₈ cicloalquila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila), um grupo adamantila (o grupo adamantila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila), ou um grupo arila (o grupo arila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de um átomo de halogênio e um grupo C₁₋₆ alquila);

- [0031] R^{12} é um grupo C₁₋₆ alquila ou um grupo fenila;

[0032] AA é um grupo aminoacila; e

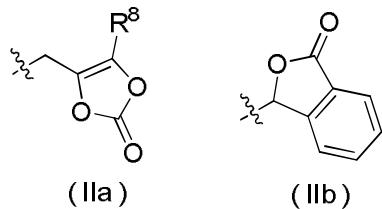
[0033] n é um número inteiro de 1 a 3,

[0034] contanto que compostos em que R^1 , R^2 e R^3 são cada qual um átomo de hidrogênio, são excluídos ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0035] (2) O composto de acordo com (1), em que, na fórmula (I), R^3 é um átomo de hidrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0036] (3) O composto de acordo com (2), em que, na fórmula (I), R^1 é fórmula -(CR⁴R^{4'})-O-CO-R⁵ (em que R⁴, R^{4'} e R⁵ são como definidos em (1)) ou -(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷ (em que R⁶, R^{6'} e R⁷ são como definidos em (1)) ou a seguinte fórmula (IIa) ou (IIb):

Fórmula 4



- [0037] em que R^8 é como definido em (1), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0038] (4) O composto de acordo com (3), em que, na fórmula (I), R^1 é fórmula $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ (em que R^4 , $R^{4'}$ e R^5 são como definidos em (1)) ou $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ (em que R^6 , $R^{6'}$ e R^7 são como definidos em (1)), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0039] (5) O composto de acordo com (4), em que, na fórmula (I), R^1 é fórmula $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ ou $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$, em que R^5 é um grupo adamantila (o grupo adamantila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos metila); R^7 é um grupo C_{3-8} cicloalquila substituído com um a três grupos C_{1-6} alquila ou é um grupo adamantila (o grupo adamantila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C_{1-6} alquila); e R^4 , $R^{4'}$, R^6 e $R^{6'}$ são como definidos em (1), ou

um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0040] (6) O composto de acordo com qualquer um de (2) a (5), em que, na fórmula (I), R² é um átomo de hidrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0041] (7) O composto de acordo com (1), em que, na fórmula (I), R¹ e R² são cada qual um átomo de hidrogênio; R³ é fórmula -(AA)n-H, em que AA é um grupo aminoacila e n é 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0042] (8) O composto de acordo com (7), em que, na fórmula (I), R³ é fórmula -(AA)n-H, em que AA é que um grupo aminoacila derivado de aminoácido natural e n é 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0043] (9) Um fármaco compreendendo o composto de acordo com qualquer um de (1) a (8) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0044] (10) Um fármaco compreendendo o composto de acordo com qualquer um de (1) a (8) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para prevenção ou tratamento de uma condição selecionada a partir do grupo consistindo em esquizofrenia, transtorno de ansiedade e suas condições relacionadas, depressão, transtorno bipolar, epilepsia, transtornos do desenvolvimento, transtornos do sono e outras condições neuropsiquiátricas, e dependência de fármaco, distúrbios cognitivos, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Parkinson, distúrbios do movimento associados com rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiência cerebral, distúrbios da medula espinal, cefalopatia e outras condições neurológicas.

EFEITOS VANTAJOSOS DA INVENÇÃO

[0045] Um profármaco de aminoácido contendo flúor da presente invenção aumenta capacidade de absorção mucosal tal como capacidade de absorção oral e é convertido a ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-

amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, que é o composto de origem, rapidamente depois da absorção. O composto de origem exibe afinidade para receptores de glutamato metabotrópicos e tem um efeito agonístico.

DESCRIÇÃO DE MODALIDADES

[0046] Modalidades para realizar a presente invenção são descritas especificamente abaixo.

[0047] Os significados dos termos e frases usados aqui são como segue:

[0048] O "átomo de halogênio" significa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, ou um átomo de iodo.

[0049] O "grupo C₁₋₆ alquila" significa um grupo alquila linear ou ramificado tendo um a seis átomos de carbono, e exemplos incluem grupos tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, terc-pentila, 1-etylpropila, n-hexila, iso-hexila, e neo-hexila.

[0050] O "grupo C₁₋₁₀ alquila" significa um grupo alquila linear ou ramificado tendo um a dez átomos de carbono, e exemplos incluem grupos tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, terc-pentila, 1-etylpropila, n-hexila, iso-hexila, neo-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, e n-decila.

[0051] O "grupo C₃₋₈ cicloalquila" significa um grupo tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ou ciclooctila.

[0052] O "grupo arila" significa um hidrocarboneto aromático monocíclico ou bicíclico, e exemplos incluem grupos tais como fenila, 1-naftila, e 2-naftila.

[0053] O "grupo aminoacila" significa um grupo aminoacila derivado de aminoácido natural ou não natural. O "aminoácido natural" pode

ser alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutâmico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina, ou valina, e cada um destes aminoácidos naturais, exceto glicina, tem um L-estereoisômero. O "aminoácido não natural" pode ser um D-estereoisômero dos "aminoácidos naturais" mencionados acima e outros exemplos incluem β -alanina, ácido aminobutírico, ácido β -aminobutírico, ácido γ -aminobutírico, hidroxiprolina, sarcosina, e fenil-glicina.

[0054] O "sal farmaceuticamente aceitável" como referido aqui abrange sais com ácidos inorgânicos tal como ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, e ácido nítrico; sais com ácidos orgânicos tal como ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido glucônico, ácido galactárico, ácido gluco-heptônico, ácido glicólico, ácido glutâmico, ácido trifluoroacético, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido canforossulfônico, e ácido naftaleno-2-sulfônico; sais com um ou mais íons de metal tal como íon de lítio, íon de sódio, íon de potássio, íon de cálcio, íon de magnésio, íon de zinco, e íon de alumínio; e sais com amônio ou aminas tais como arginina, lisina, piperazina, colina, dietilamina, 4-fenilciclo-hexilamina, 2-aminoetanol, e benzatina. Estes sais podem ser obtidos por conversão de formas livres de uma maneira convencional.

[0055] Modalidades preferidas de Compostos Inventivos são como segue:

[0056] Nos compostos, quando R³ for um átomo de hidrogênio, R¹ é preferivelmente fórmula -(CR⁴R^{4'})-O-CO-R⁵ ou -(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷ ou fórmula (IIa), mais preferivelmente fórmula -(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷ ou

fórmula (IIa). Quando R³ for um átomo de hidrogênio, R² é preferivelmente fórmula -(CR⁶R⁶)-O-CO-O-R⁷ ou fórmula (IIa).

[0057] Quando R² e R³ são cada qual um átomo de hidrogênio, R¹ é preferivelmente fórmula -(CR⁴R⁴)-O-CO-R⁵ ou -(CR⁶R⁶)-O-CO-O-R⁷ ou fórmula (IIa) ou (IIb), mais preferivelmente fórmula -(CR⁴R⁴)-O-CO-R⁵ ou -(CR⁶R⁶)-O-CO-O-R⁷.

[0058] Quando R¹ e R³ são cada qual um átomo de hidrogênio, R² é preferivelmente fórmula -(CR⁶R⁶)-O-CO-O-R⁷ ou fórmula (IIa).

[0059] R⁴ é preferivelmente um átomo de hidrogênio.

[0060] R^{4'} é preferivelmente um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila, mais preferivelmente um átomo de hidrogênio ou um grupo metila.

[0061] R⁵ é preferivelmente um grupo C₁₋₁₀ alquila, um grupo C₃₋₈ cicloalquila (o grupo C₃₋₈ cicloalquila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila), um grupo adamantila (o grupo adamantila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila) ou um grupo fenila (o grupo fenila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de um átomo de halogênio e um grupo C₁₋₆ alquila), mais preferivelmente um grupo C₁₋₁₀ alquila, um grupo adamantila (o grupo adamantila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila) ou um grupo fenila, ainda mais preferivelmente um grupo adamantila (o grupo adamantila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos metila).

[0062] R⁶ é preferivelmente um átomo de hidrogênio.

[0063] R^{6'} é preferivelmente um átomo de hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila, mais preferivelmente um átomo de hidrogênio ou um grupo metila.

[0064] R⁷ é preferivelmente um grupo C₁₋₆ alquila, um grupo C₃₋₈ cicloalquila (o grupo C₃₋₈ cicloalquila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila) ou um grupo adamantila (o grupo

adamantila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila), mais preferivelmente um grupo C₃₋₈ cicloalquila substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila, ou um grupo adamantila (o grupo adamantila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila).

[0065] R⁸ é preferivelmente um grupo C₁₋₆ alquila.

[0066] Quando R¹ e R² são cada qual um átomo de hidrogênio, R³ é preferivelmente fórmula -(AA)n-H.

[0067] AA é preferivelmente um grupo aminoacila derivado de aminoácido natural.

[0068] n é preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 1.

[0069] Exemplos preferidos de Compostos Inventivos incluem os seguintes compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:

[0070] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((adamantano-1-carbonil)óxi)metóxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,

[0071] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,

[0072] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,

[0073] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)metóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,

[0074] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-((3,5-dimetiladamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,

- [0075] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((octanoilóxi)metóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,
- [0076] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((benzoilóxi)metóxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,
- [0077] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((ciclohexilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,
- [0078] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((ciclooctilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,
- [0079] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-((((4,4-dimetilciclohexilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,
- [0080] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((((adamantan-1-ilóxi)carbonil)óxi)metóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,
- [0081] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-((adamantan-1-ilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,
- [0082] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,
- [0083] éster 6-(3-ftalidílico) de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico,
- [0084] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico,
- [0085] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico,
- [0086] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-aminoacetamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico,

- [0087] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilbutanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico,
- [0088] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-diamino-hexanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico,
- [0089] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilpentanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico,
- [0090] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamida)propanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico,
- [0091] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-3-fenilpropanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico,
- [0092] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,
- [0093] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((R)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico,
- [0094] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico ácido, e
- [0095] ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico.
- [0096] Quando Compostos Inventivos formam hidratos ou solvatos, tais hidratos e solvatos estão da mesma forma incluídos no escopo da presente invenção. Sais farmaceuticamente aceitáveis de hidratos ou solvatos de Compostos Inventivos estão da mesma forma incluídos no escopo da invenção.
- [0097] Compostos Inventivos abrangem todas as formas tais como enantiômeros, diastereômeros, compostos de equilíbrio, misturas dos

mesmos em qualquer proporção e misturas racêmicas.

[0098] Compostos Inventivos da mesma forma abrangem aqueles em que um ou mais átomos de hidrogênio, átomos de carbono, átomos de nitrogênio, átomos de oxigênio, ou átomos de flúor foram substituídos por seus radioisótopos ou isótopos estáveis. Estes compostos rotulados são úteis em, por exemplo, estudos de metabolismo e farmacocinéticos, ou análises biológicas em que eles são usados como ligantes de receptor.

[0099] Compostos Inventivos podem ser combinados com um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis para formular preparações farmacêuticas. Exemplos dos veículos, excipientes e diluentes incluem água, lactose, dextrose, frutose, sacarose, sorbitol, manitol, polietileno glicol, propileno glicol, amido, goma, gelatina, alginato, silicato de cálcio, fosfato de cálcio, celulose, xarope de água, metilcelulose, polivinilpirrolidona, para-hidroxibenzoatos de alquila, talco, estearato de magnésio, ácido esteárico, glicerina e vários óleos tais como óleo de gergelim, azeite de oliva e óleo de soja.

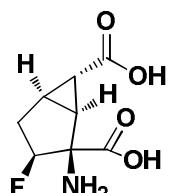
[00100] Depois de ser misturado com tais veículos, excipientes ou diluentes e, quando necessário, aditivos comuns tais como extensores, aglutinantes, disintegrantes, reguladores de pH ou solubilizadores, Compostos Inventivos podem ser formulados por técnicas farmacêuticas comuns em fármacos orais ou parenterais, tal como comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos, pós, soluções, emulsões, suspensões, ungüentos, injeções ou emplastros de pele, e especialmente formulados como profármacos de agonista de receptor de glutamato metabotrópico do grupo 2.

[00101] Compostos Inventivos podem ser oralmente ou parenteralmente administrados a pacientes adultos em uma quantidade de 0,01 a 500 mg, como uma única dose ou em doses divididas por dia, porém administração oral é preferida em termos de medicamento fácil e eficiente.

cácia de fármaco. Esta dosagem pode ser aumentada ou diminuída quando apropriado para o tipo de doença a ser tratada, a idade, peso corporal e sintoma dos pacientes, etc.

[00102] Compostos Inventivos (I) não influenciam receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2. Entretanto, Compostos Inventivos (I) é cada hidrolisado enzimaticamente ou quimicamente *in vivo* em Composto (IV) que tem uma ação forte em receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2. Desta maneira, Compostos Inventivos realizam funções como fármacos que agem em receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2.

Fórmula 5



(IV)

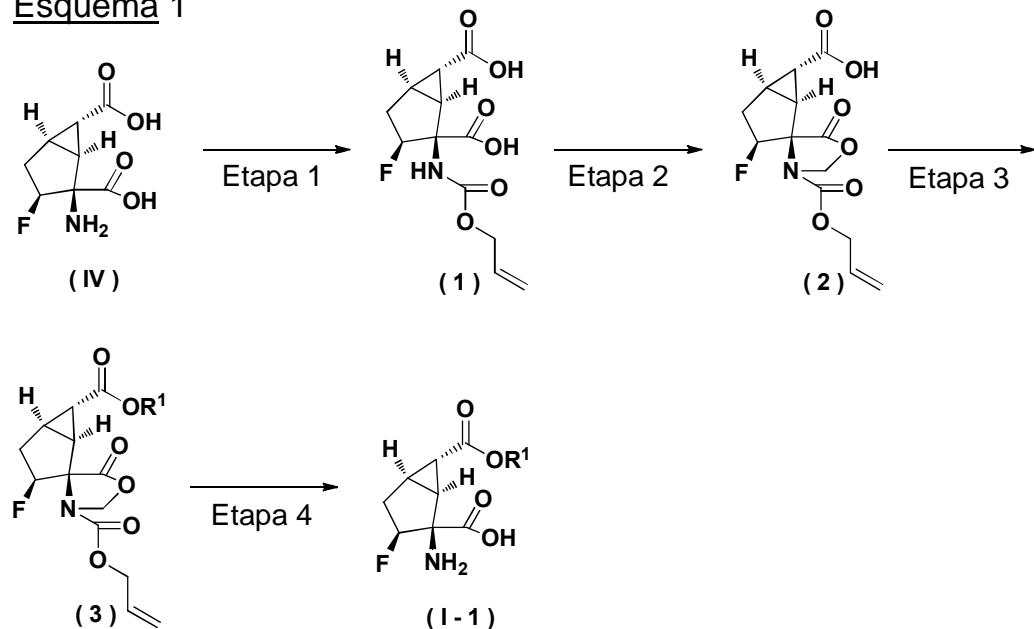
[00103] Isto é, Compostos Inventivos agem como profármacos que aumentam a capacidade de absorção mucosal (por exemplo, capacidade de absorção oral) de composto de origem (IV) agindo em receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2 e que aumentam a exposição *in vivo* do composto de origem, servindo como agentes para tratamento ou prevenção de condições em que receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2 são referidos estar envolvidos, tal como esquizofrenia, transtorno de ansiedade e suas condições relacionadas, depressão, transtorno bipolar, epilepsia, transtornos do desenvolvimento, transtornos do sono e outras condições neuropsiquiátricas, e dependência de fármaco, distúrbios cognitivos, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Parkinson, distúrbios do movimento associados com rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiência cerebral, distúrbios da medula espinhal, cefalopatia e outras condições neurológicas.

[00104] Processos de produção representativos para Compostos Inventivos (I) são descritos pelos Esquemas 1 a 7 mostrados abaixo. Os seguintes processos são exemplos de processos de produção para Compostos Inventivos e não são de modo algum pretendidos limitar o escopo da presente invenção. Nos seguintes exemplos de processos, os compostos podem formar sais que não interferem com reação.

[00105] Um Composto Inventivo representado pela fórmula (I-1) pode ser produzido pelo processo sintético descrito pelo Esquema 1.

Fórmula 6

Esquema 1



em que R¹ é como definido acima.

[00106] Etapa 1: Composto (IV) pode ser convertido a Composto (1) através de proteção comum do grupo amino do Composto (IV) com um grupo aliloxicarbonila (veja Protective Groups in Organic Synthesis, quarta edição, John Wiley & Sons, Inc.). Esta conversão pode ser realizada, por exemplo, por reação com cloroformato de alila em um solvente inerte tal como um solvente de hidrocarboneto (por exemplo, benzeno, tolueno, hexano), um solvente halogenado (por exemplo, diclorometano, cloroformize, tetracloreto de carbono), um solvente de éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano),

uma amida (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona), dimetil sulfóxido, água ou qualquer mistura dos mesmos, na presença ou ausência de uma base orgânica (por exemplo, trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, di-isopropiletilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di-t-butilpiridina) ou uma base inorgânica (por exemplo, carbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio).

[00107] Etapa 2: Composto (1) pode ser convertido a Composto (2), por exemplo, por reação usando um catalisador de ácido tal como ácido de p-toluenossulfônico ou ácido oxálico com ou sem um desidratador tal como um separador de água Dean-Stark, em um solvente inerte tal como um solvente de hidrocarboneto (por exemplo, benzeno, tolueno, hexano), um solvente halogenado (por exemplo, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono), um solvente de éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano) ou qualquer mistura do mesmo, na presença de um aldeído tal como paraformaldeído.

[00108] Etapa 3: Composto (2) pode ser convertido a Composto (3) por reação com um composto da fórmula L-R¹ (em que L é um grupo de saída tal como um átomo de halogênio, um grupo p-toluenossulfonilóxi, um grupo metanosulfonilóxi, ou um grupo trifluorometanossulfonilóxi) na presença ou ausência de um ativador adequado tal como iodeto de sódio, em um solvente inerte tal como um solvente de hidrocarboneto (por exemplo, benzeno, tolueno, hexano, ciclo-hexano), um solvente halogenado (por exemplo, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono), um solvente de éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano), uma amida (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona), dimetil sulfóxido ou qualquer mistura dos mesmos, na presença de uma base inorgânica (por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbo-

nato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de césio, bicarbonato de césio, hidróxido de sódio, hidróxido de potás-sio), uma amida de metal (por exemplo, bis(trimetilsilil)amida de lítio, di-isopropilamida de lítio, amida de sódio), uma base orgânica (por e-xemplo, trietilamina, piridina, di-isopropiletilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di-t-butilpiridina) ou uma base (por exemplo, t-butóxido de potássio). Preferivelmente, Composto (2) pode ser con-vertido a Composto (3) por reação com um composto da fórmula Cl-R¹ ou Br-R¹ em N,N-dimetilformamida na presença de carbonato de po-tássio e iodeto de sódio em temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas em 1 dia. Alternativamente, Composto (2) pode ser convertido a Composto (3) por reação com um composto de fórmula Cl-R¹ ou Br-R¹ em N,N-dimetilformamida na presença de carbonato de césio em tem-peratura ambiente a 80°C durante 2 horas a 1 dia.

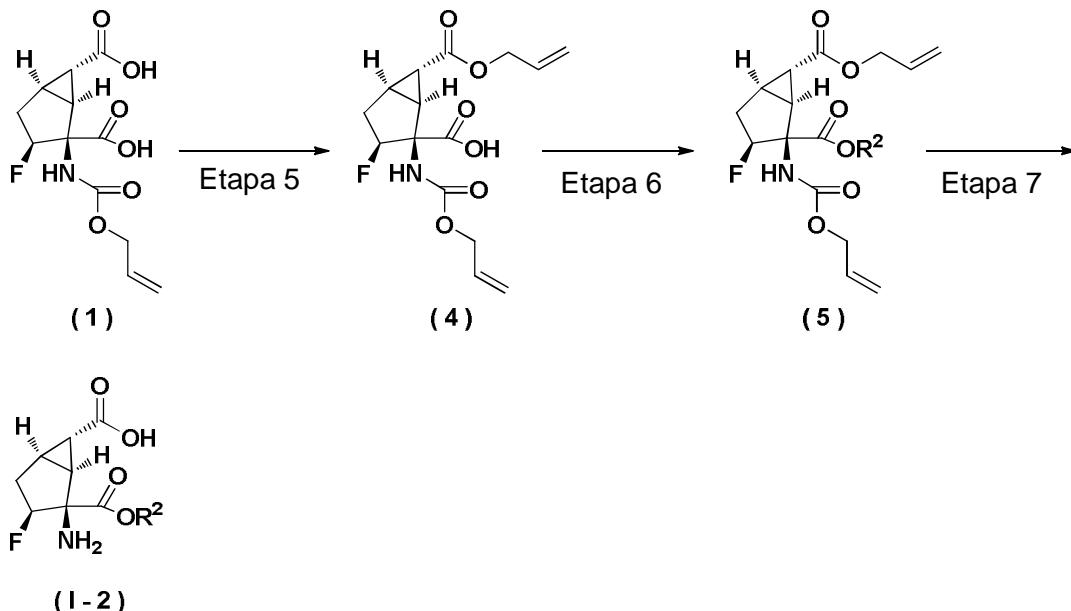
[00109] Etapa 4: Composto (3) pode ser convertido a Composto (I-1), um Composto Inventivo, por desproteção comum do grupo amino do Composto (3) (veja Protective Groups in Organic Synthesis, quarta edição, John Wiley & Sons, Inc.). Por exemplo, esta conversão pode ser realizada por desproteção da porção de α-aminoácido na presença de um catalisador de paládio zero-valente tal como tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) e um reagente de regeneração para catali-sador de metal, tal como ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, por exemplo, em um solvente inerte tal como um solvente de hidrocarboneto (por exem-pto, benzeno, tolueno, hexano), um solvente halogenado (por exemplo, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono), um solvente de éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano) ou qualquer mistura dos mesmos. Preferivelmente, Composto (3) pode ser convertido a Composto Inventivo (I-1) por reação realizada em clo-rofórmio na presença de tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) e ácido 1,3-dimetilbarbitúrico em temperatura ambiente a 50°C durante 2 a 8 ho-

ras.

[00110] Um Composto Inventivo representado pela fórmula (I-2) pode ser produzido pelo processo sintético descrito pelo Esquema 2.

Fórmula 7

Esquema 2



em que R² é como definido acima.

[00111] Etapa 5: Composto (1) pode ser convertido a Composto (4) por esterificação comum de um grupo carboxila do Composto (1) com álcool de alila em controle de tempo e/ou temperatura de reação (veja Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edição, 1999, John Wiley & Sons, Inc.). Esta esterificação é, por exemplo, uma reação realizada em um solvente inerte na presença ou ausência de uma base, tal como condensação usando um agente de condensação tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HBTU), N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), cloridrato de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (EDC(HCl)), difenilfosforil azida (DPPA) ou carbonildi-imidazol (CDI), condensação com um anidrido de ácido misturado usando cloroformato de etila, cloroformato de isobutila, cloreto de trimetilacetila, etc., ou

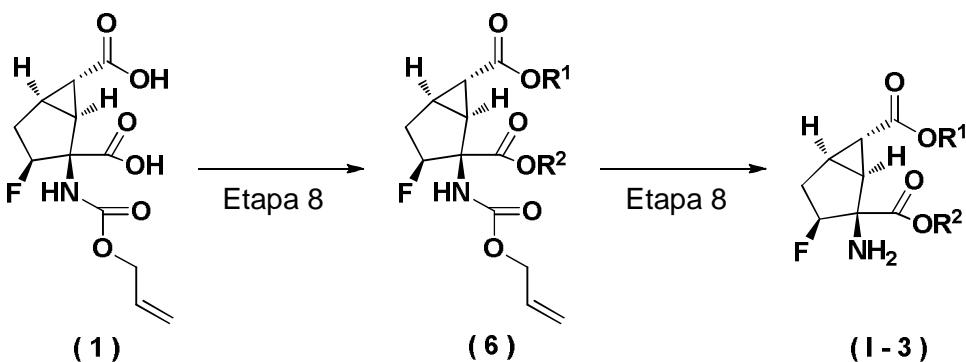
condensação com um haleto de ácido usando cloreto de tionila, cloreto de oxalila, 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, etc. Na esterificação usando um agente de condensação, um aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBr) ou hidroxissuccinimida (HOSu) pode ser usado quando necessário. Preferivelmente, Composto (1) pode ser convertido a Composto (4) por reação com 1 a 1,5 equivalente de álcool alílico em clorofórmio na presença de di-isopropiletilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina e cloridrato de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (EDC(HCl) em temperatura ambiente durante 1 a 4 dias.

[00112] Etapa 6: Composto (4) pode ser convertido a Composto (5) da mesma maneira como na Etapa 3. Preferivelmente, Composto (4) pode ser convertido a Composto (5) por reação com um composto da fórmula Cl-R² ou Br-R² em N,N-dimetilformamida na presença de carbonato de potássio e iodeto de sódio em temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas em 1 dia. Alternativamente, Composto (4) pode ser convertido a Composto (5) por reação com um composto da fórmula Cl-R² ou Br-R² em N,N-dimetilformamida na presença de carbonato de césio em temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 1 dia.

[00113] Etapa 7: Composto (5) pode ser convertido a Composto (I-2), um Composto Inventivo, por desproteção dos grupos de proteção ao grupo amino e ao grupo carboxila na posição 6, respectivamente, da mesma maneira como na Etapa 4. Preferivelmente, Composto (5) pode ser convertido a Composto Inventivo (I-2) por reação realizada em clorofórmio na presença de tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) e ácido 1,3-dimetilbarbitúrico em temperatura ambiente a 50°C durante 2 a 8 horas.

[00114] Um Composto Inventivo representado pela fórmula (I-3) pode ser produzido pelo processo sintético descrito pelo Esquema 3.

Fórmula 8

Esquema 3

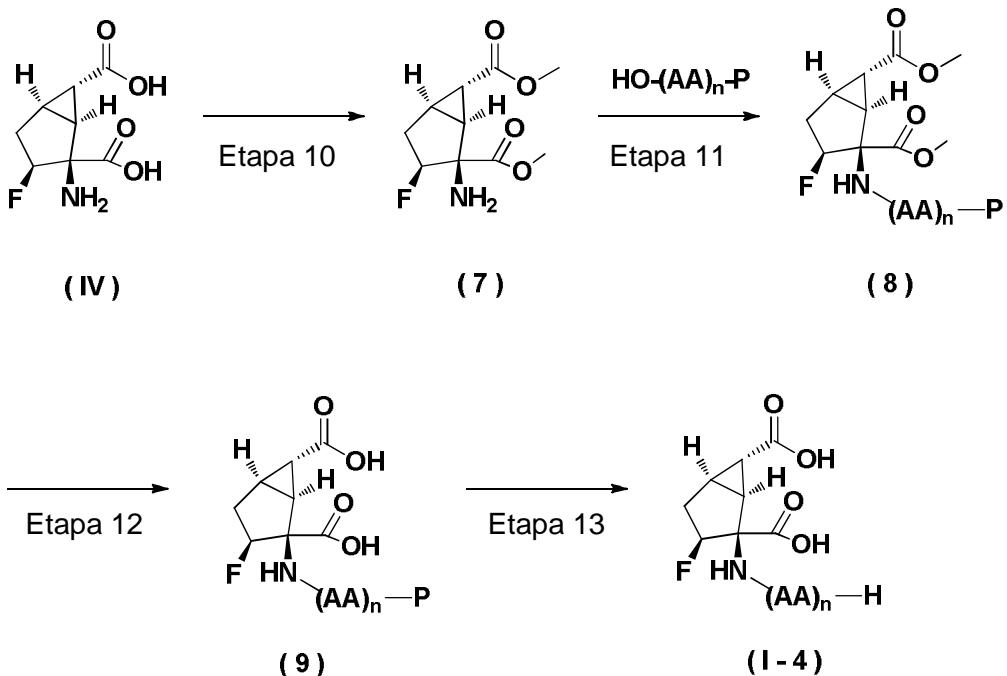
em que $\text{R}^1 = \text{R}^2$ e R^1 e R^2 são como definidos acima.

[00115] Etapa 8: Composto (1) pode ser convertido a Composto (6) da mesma maneira como na Etapa 3. Preferivelmente, Composto (1) pode ser convertido a Composto (6) por reação com um composto da fórmula $\text{Cl}-\text{R}^1$ ou $\text{Br}-\text{R}^1$ em N,N -dimetilformamida na presença de carbonato de potássio e iodeto de sódio em temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 1 dia. Alternativamente, Composto (1) pode ser convertido a Composto (6) por reação com um composto da fórmula $\text{Cl}-\text{R}^1$ ou $\text{Br}-\text{R}^1$ em N,N -dimetilformamida na presença de carbonato de césio em temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 1 dia.

[00116] Etapa 9: Composto (6) pode ser convertido a Composto (I-3), um Composto Inventivo, por desproteção do grupo de proteção ao grupo amino da mesma maneira como na Etapa 4. Preferivelmente, Composto (6) pode ser convertido a Composto Inventivo (I-3) por reação realizada em clorofórmio na presença de tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) e ácido 1,3-dimetilbarbitúrico em temperatura ambiente a 50°C durante 2 a 8 horas.

[00117] Um Composto Inventivo representado pela fórmula (I-4) pode ser produzido pelo processo sintético descrito pelo Esquema 4.

Fórmula 9

Esquema 4

em que AA e n são como definidos acima e P é um grupo de proteção para o grupo amino.

[00118] Etapa 10: Composto (IV) pode ser convertido a Composto (7) através de esterificação médica do grupo carboxila do Composto (IV) (veja Protective Groups in Organic Synthesis, quarta edição, John Wiley & Sons, Inc.). Preferivelmente, Composto (IV) pode ser convertido a Composto (7) por reação realizada em uma solução de metanol contendo 5 a 10% de cloreto de hidrogênio em temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 3 dias.

[00119] Etapa 11: Composto (7) pode ser convertido a Composto (8) por amidação comum do grupo amina do Composto (7). Por exemplo, esta amidação é uma reação realizada em um solvente inerte na presença ou ausência de uma base, tal como condensação usando um agente de condensação tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HBTU), N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), cloridrato de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (EDC(HCl)), difenilfosforil azida (DP-

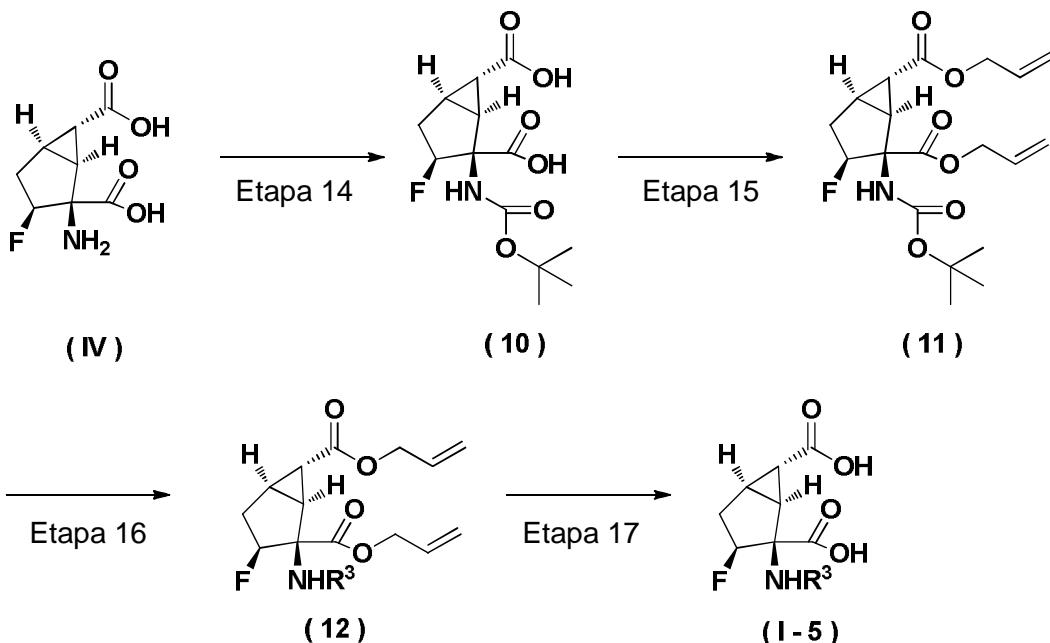
PA) ou carbonildi-imidazol (CDI), condensação com um anidrido de ácido misturado usando cloroformato de etila, cloroformato de isobutila, cloreto de trimetilacetila, etc., ou condensação com um haleto de ácido usando cloreto de tionila, cloreto de oxalila, 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, etc. Na amidação usando um agente de condensação, um aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOEt) ou hidroxisuccinimida (HOSu) pode ser usado quando necessário. Preferivelmente, Composto (7) pode ser convertido a Composto (8) por reação realizada em clorofórmio na presença de N-metilmorfolina, cloroformato de isobutila e o HO-(AA)-P composto a -40°C a 60°C durante 20 minutos a 1 dia.

[00120] Etapa 12: Composto (8) pode ser convertido a Composto (9) por hidrólise comum dos ésteres metílicos do Composto (8) em ácidos carboxílicos (veja T. W. Greene, P., G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"). Preferivelmente, Composto (8) pode ser convertido a Composto (9) por reação realizada em tetrahidrofurano e uma solução de hidróxido de sódio aquosa de 0,1 a 10 mol/L a -10°C a 40°C durante 2 horas a 2 dias.

[00121] Etapa 13: Composto (9) pode ser convertido a Composto (I-4), um Composto Inventivo, por desproteção comum do grupo de proteção para o grupo amina de Composto (9) para remover o grupo de proteção (veja Protective Groups in Organic Synthesis, quarta edição, John Wiley & Sons, Inc.).

[00122] Um Composto Inventivo representado pela fórmula (I-5) pode de ser produzido pelo processo sintético descrito pelo Esquema 5.

Fórmula 10

Esquema 5

em que R³ é uma estrutura da fórmula -CO-O-(CR⁹R^{9'})-O-CO-R¹⁰ ou -CO-O-(CR⁹R^{9'})-O-CO-O-R¹¹ ou fórmula (III), e R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R¹¹ e fórmula (III) é como definido acima.

[00123] Etapa 14: Composto (IV) pode ser convertido a Composto (10) da mesma maneira como na Etapa 1. Preferivelmente, Composto (IV) pode ser convertido a Composto (10) por reação com 1 a 5 equivalentes de di-terc-butoxicarbonila (Boc₂O) em 1,4-dioxano na presença de uma solução de hidróxido de sódio aquosa de 1 mol/L em temperatura ambiente durante 6 horas a 5 dias.

[00124] Etapa 15: Composto (10) pode ser convertido a Composto (11) por reação do grupo carboxila do Composto (10) da mesma maneira como na Etapa 5. Preferivelmente, Composto (10) pode ser convertido a Composto (11) por reação com 2 a 5 equivalentes de brometo de alila em N,N-dimetilformamida na presença de carbonato de potássio e brometo de alila a 0 a 80°C durante 2 horas a 2 dias.

[00125] Etapa 16: Composto (11) pode ser convertido a Composto (12) por desproteção do grupo amina do Composto (11) e proteção subsequente com um grupo acila da mesma maneira como na Etapa

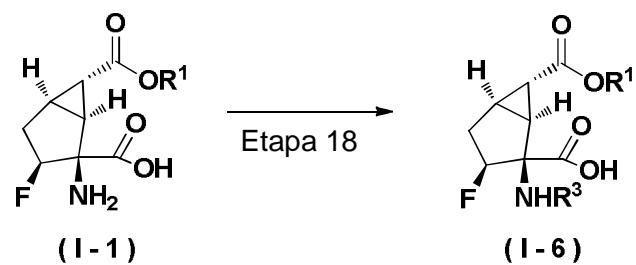
14 (veja Protective Groups in Organic Synthesis, quarta edição, John Wiley & Sons, Inc.). Preferivelmente, Composto (11) pode ser convertido a Composto (12) por reação realizada em uma solução de cloreto de hidrogênio cloreto-acetato de 1 a 4 mol/L a 20°C a 40°C durante 30 minutos a 1 dia para remover o grupo terc-butoxicarbonila e reação subsequente com gás carbônico e o composto L-R³ em N,N-dimetilformamida na presença de carbonato de césio a -20°C a 60°C durante 1 hora a 1 dia. Alternativamente, Composto (11) pode ser convertido a Composto (12) por reação realizada em uma solução de cloreto de hidrogênio-acetato de etila de 1 a 4 mol/L a -20°C a 40°C durante 30 minutos a 1 dia para remover o grupo terc-butoxicarbonila e reação subsequente com o composto HO-(IIa) em clorofórmio na presença de N,N-di-isopropiletilamina e trisfogênio a -10°C a 40°C durante 1 hora a 1 dia.

[00126] Etapa 17: Composto (12) pode ser convertido a Composto (I-5), um Composto Inventivo, por desproteção dos grupos de proteção aos grupos de carboxila nas posições 2 e 6, respectivamente, da mesma maneira como na Etapa 4. Preferivelmente, Composto (12) pode ser convertido a Composto Inventivo (I-5) por reação realizada em clorofórmio na presença de tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) e ácido 1,3-dimetilbarbitúrico em temperatura ambiente a 50°C durante 2 a 8 horas.

[00127] Um Composto Inventivo representado pela fórmula (I-6) pode ser produzido pelo processo sintético descrito pelo Esquema 6.

Fórmula 11

Esquema 6

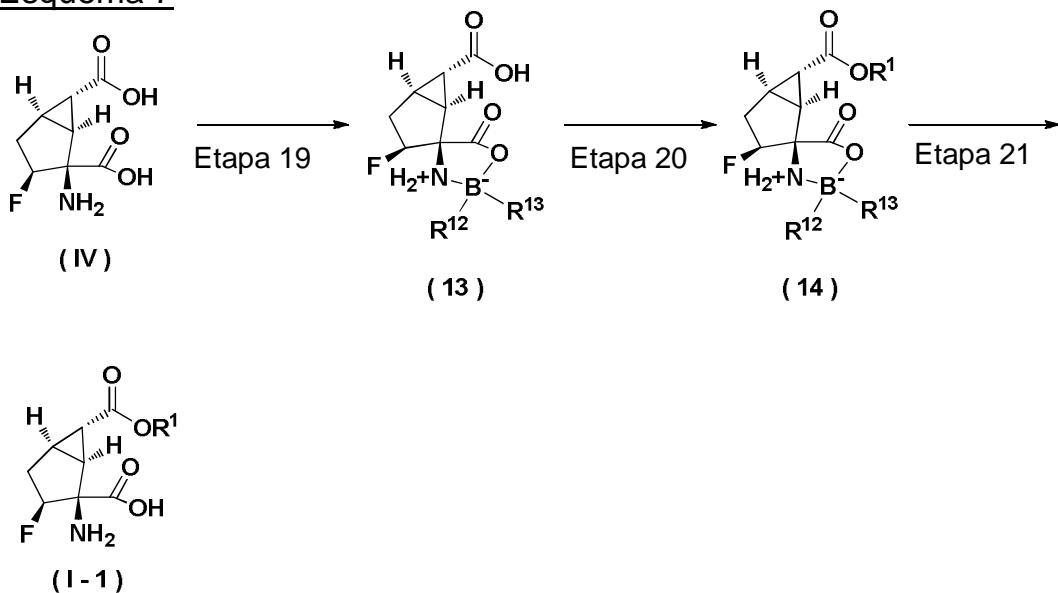


em que R¹ é como definido acima; R³ é uma estrutura da fórmula -CO-O-(CR⁹R^{9'})-O-CO-R¹⁰ ou -CO-O-(CR⁹R^{9'})-O-CO-O-R¹¹ ou fórmula (III); e R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R¹¹ e fórmula (III) é como definido acima.

[00128] Etapa 18: Composto (I-1) pode ser convertido a Composto Inventivo (I-6) da mesma maneira como na Etapa 14. Preferivelmente, Composto (I-1) pode ser convertido a Composto Inventivo (I-6) por reação com gás carbônico e um composto da fórmula L-(CR⁹R^{9'})-O-CO-R¹⁰ ou L-(CR⁹R^{9'})-O-CO-O-R¹¹ (em cada fórmula, L é o grupo de saída mencionado acima) em N,N-dimetilformamida na presença de carbonato de césio a -20°C a 60°C durante 1 hora a 1 dia . Alternativamente, Composto (I-1) pode ser convertido a Composto Inventivo (I-6) por reação com o composto HO-(IIa) em clorofórmio na presença de N,N-diisopropiletilamina e trisfogênio a -10°C a 40°C durante 1 hora a 1 dia.

Fórmula 12

Esquema 7



em que R¹ é como definido acima e R¹² e R¹³ que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada qual um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo C₁₋₆ alquila, um grupo C₃₋₈ cicloalquila, um grupo arila, ou um grupo heteroarila (o grupo arila ou o grupo heteroarila sendo opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de um átomo de halogênio e um grupo C₁₋₆ alquila), ou R¹² e R¹³

podem ser ligados juntamente com o átomo de boro adjacente para formar um anel heterocíclico saturado de 5 a 8 membros (o anel heterocíclico saturado de 5 a 8 membros que é opcionalmente reticulado por C₁₋₆ alquíleno entre dois átomos de carbono diferentes no anel).

[00129] Etapa 19: Composto (IV) pode ser convertido a Composto (13) por proteção comum da porção de aminoácido do Composto (IV) com um grupo boro (veja Protective Groups in Organic Synthesis, quarta edição, o John Wiley & Sons, Inc.). Por exemplo, esta conversão pode ser realizada por reação com um reagente de boro tal como trietilborano, tetrafenilborato de sódio, dímero de 9-borabicitolo[3.3.1]nonano ou trifluoreto de boro, em um solvente inerte tal como um solvente de hidrocarboneto (por exemplo, benzeno, tolueno, hexano), um solvente halogenado (por exemplo, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono), um solvente de éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano), uma amida (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona), dimetil sulfóxido ou qualquer mistura dos mesmos a -20°C a 100°C durante 1 hora a 2 dias. Preferivelmente, Composto (IV) pode ser convertido a Composto (13) por reação com trietilborano em tetra-hidrofurano a 0 a 80°C durante 2 horas a 1 dia.

[00130] Etapa 20: Composto (13) pode ser convertido a Composto (14) por reação com um composto da fórmula L-R¹ (em que L é um grupo de saída tal como um átomo de halogênio, um grupo p-toluenossulfonilóxi, um grupo metanossulfonilóxi, ou um grupo trifluorometanossulfonilóxi) na presença ou ausência de um ativador adequado tal como iodeto de sódio ou 18-coroa-6, em um solvente inerte tal como um solvente de hidrocarboneto (por exemplo, benzeno, tolueno, hexano, ciclo-hexano), um solvente halogenado (por exemplo, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono), um solvente de éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano), uma

amida (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona), dimetil sulfóxido ou qualquer mistura dos mesmos, na presença de uma base inorgânica (por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de césio, bicarbonato de césio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio), um amida de metal (por exemplo, bis(trimetilsilil)amida de lítio, di-isopropilamida de lítio, amida de sódio), uma base orgânica (por exemplo, trietilamina, piridina, di-isopropiletilamina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di-t-butilpiridina) ou uma base (por exemplo, t-butóxido de potássio). Preferivelmente, Composto (13) pode ser convertido a Composto (14) por reação com um composto da fórmula Cl-R¹ ou Br-R¹ em dimetil sulfóxido na presença de carbonato de potássio e 18-coroa-6 em temperatura ambiente a 80°C durante 2 horas a 1 dia.

[00131] Etapa 21: Composto (14) pode ser convertido a Composto Inventivo (I-1) por desproteção comum da porção de aminoácido do Composto (14) (veja Protective Groups in Organic Synthesis, quarta edição, o John Wiley & Sons, Inc.). Por exemplo, esta conversão pode ser realizada por desproteção da porção de aminoácido na presença de um regente ácido tal como cloreto de hidrogênio, ácido paratoluenossulfônico ou ácido benzenossulfônico, por exemplo, em um solvente inerte tal como um solvente de hidrocarboneto (por exemplo, benzeno, tolueno, hexano), um solvente halogenado (por exemplo, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono), um solvente de éter (por exemplo, tetra-hidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano), um éster (por exemplo, acetato de etila, acetato de isopropila), uma amida (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona), dimetil sulfóxido, água ou qualquer mistura dos mesmos. Preferivelmente, Composto (14) pode ser convertido a Composto Inventivo (I-1) por reação realizada em acetato de etila na presença de ácido benzenossulfônico ou cloreto de hidrogênio em temperatura ambiente a 50°C du-

rante 2 horas a 1 dia.

EXEMPLOS

[00132] A presente invenção é descrita abaixo em mais detalhes por meio de exemplos de referência, exemplos e testes que não são pretendidos limitar o escopo da invenção e são modificados a menos que eles partam do escopo da invenção.

[00133] O "cartuchos de sílica-gel" usados na purificação por cromatografia de coluna nos exemplos de referência e nos exemplos são Biotage (marca registrada) SNAPCartridge KP-Sil e SNAPCartridge HP-Sila, que são produtos de Biotage. Para a "cromatografia de coluna de fase reversa" na purificação realizada por cromatografia de coluna de fase reversa, YMC-Actus Triart C18, 5,0 µm, φ30×50 mm foi usado. As placas de TLC sílica-gel usadas na purificação por TLC são Placas de Sílica-gel 60F254 (Merck).

[00134] Os dados de instrumento mostrados nos exemplos foram obtidos por medida com os seguintes instrumentos.

[00135] Espectro de LCMS: Shimadzu LCMS-ISTO-TOF, Shimadzu LCMS-2010EV, Micromass Platform LC, Micromass GCT, Agilent 6150, Agilent 1290 Infinity, e Agilent 1100

[00136] Espectro de RMN: [^1H -RMN] 600 MHz: JNM-ECA600 (JEOL Ltd.), 500 MHz: JNM-ECA500 (JEOL Ltd.)

[00137] Análise de estrutura de Raios X: R-AXIS RAPID II (Rigaku Corp.)

[00138] Ponto de fusão: Thermo plus EVO TG 8120 (Rigaku Corp.), que é um analisador térmico diferencial (TG-DTA)

[00139] Nos exemplos, compostos foram nomeados usando ACD/Name (ACD/Labs 12.0, Advanced Chemistry Development Inc.).

[00140] As abreviações mostradas em espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) usadas nos exemplos são como segue:

[00141] s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, dd: doublet du-

plo, qd: doubleto de quarteto, ddd: doubleto duplo duplo, ddt: Tripleto duplo duplo, dddd: doubleto duplo duplo duplo, m: multiplet, br: amplo, J: constante de acoplamento, Hz: hertz, DMSO-d6: dimetil sulfóxido deuterado

[00142] Todos valores de δ são expressados em ppm.

Exemplo de Referência 1:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(etoxicarbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (Exemplo de Referência 1)

[00143] 6-etil 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alila (Exemplo de Referência 1-1)

[00144] A uma suspensão de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico obtido abaixo no Exemplo A-1 (A-1-2, 200 mg) em N,N-dimetilformamida (6 mL), carbonato de césio (261 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Tosilato de etila (201 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura reacional, foi adicionada água, e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada uma vez com água e uma vez com salmoura, sequencialmente, e em seguida a camada de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidroso. O insolúvel foi filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cartucho de sílica-gel, hexano:acetato de etila = 100:0 - 50:50) para produzir 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alil 6-etila (Exemplo de Referência 1-1, 68 mg) como um amorfó incolor.

[00145] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,01-5,92(m, 1H), 5,60(d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,37-5,30(m, 1H), 5,29-5,21(m, 2H), 4,77-

4,62(m, 3H), 4,20-4,12(m, 2H), 2,62-2,46(m, 2H), 2,37-2,25(m, 1H),
2,22-2,17(m, 1H), 1,27(t, J = 1,0 Hz, 3H)

[00146] M/z de MS; 350([M+Na]⁺)

ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(etoxicarbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (Exemplo de Referência 1)

[00147] 3-Fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-Alil 6-etila (Exemplo de Referência 1-1, 68 mg) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo A-1 (4) abaixo para produzir o composto do título (Exemplo de Referência 1, 28 mg) como um sólido incolor.

[00148] ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 4,90-4,72(m, 1H), 4,12-3,95(m, 2H), 2,65-2,51(m, 1H), 2,15-1,82(m, 4H), 1,19(t, J = 7,2 Hz, 3H).

[00149] M/z de MS; 232([M+H]⁺)

Exemplo de Referência 2:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV)

(1) 2-amino-2-ciano-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-etila (Exemplo de Referência 2-1)

[00150] A uma solução de 3-fluoro-2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1S,3S,5R,6S)-etila (WO 2000/37410 folheto, 37,17 g) em 8 mol/L de amônia-metanol (250 mL), ortotitanato de tetraisopropila (68,09 g) e cianeto de trimetilsilila (23,03 g) foram adicionados gota a gota sequencialmente enquanto resfriando em gelo. A mistura foi agitada em gelo durante 3,5 horas e em seguida uma solução de citrato de dissódio aquosa a 12,4% (848 g) foi adicionada gota a gota à solução de reação. A mistura foi extraída duas vezes com tolueno (743 ml) e em seguida a camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidroso. O insolúvel foi coletado por filtração e em seguida lavado com tolueno (186 mL), e a solução contendo 2-amino-2-ciano-3-

fluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-etila (Exemplo de Referência 2-1) foi usada para a próxima reação sem concentração e purificação do filtrado.

[00151] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 4,84(dd, J = 5,6, 48,0 Hz, 1H), 4,13(qd, J = 7,4, 2,5 Hz, 2H), 2,59-2,49(m, 1H), 2,46-2,45(m, 1H), 2,36(dd, J = 7,6, 15,9 Hz, 1H), 2,09(br s, 1H), 2,02-2,01(m, 1H), 1,81(br s, 2H), 1,27(t, J = 7,4 Hz, 1H).

[00152] MS m/z; 213([M+H] $^+$)

(2) ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV)

[00153] A solução obtida contendo 2-amino-2-ciano-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-etila (Exemplo de Referência 2-1) foi concentrada sob pressão reduzida. Água (30 ml), ácido acético (30 ml) e 35% de ácido clorídrico (60 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada a uma temperatura ambiente de 105°C durante 22 horas. À solução de reação, car bono ativado (3,0 g) foi adicionado em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 1 hora. O insolúvel foi filtrado e em seguida o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna de troca iônica (Dowex 1X8, 0,5 mol/L ácido acético-água) para produzir ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV, 25.48 g) como um sólido incolor.

[00154] ^1H RMN (500 MHz, D₂O) δ = 5,06(dd, J = 5,8, 53,2 Hz, 1H), 2,65(ddt, J = 15,5, 42,0, 4,5 Hz, 1H), 2,36(dd, J = 16,0, 29,0 Hz, 1H), 2,21-2,17(m, 1H), 2,10(br s, 1H), 1,91-1,89(m, 1H).

[00155] MS m/z; 202([M-H] $^-$)

Exemplo A-1:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((adamantano-1-carbonil)óxi)metóxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-

carboxílico (A-1)(1) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((alilóxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-1-1)

[00156] A uma suspensão de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV) (4,00 g) em dioxano (24 mL) e a uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (48 mL), cloroformato de alila (0,42 mL) foram adicionado gota a gota durante 15 minutos, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Depois da adição de 1 mol/L de ácido clorídrico à solução de reação, a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila para ajustar em pH 1. A camada de acetato de etila combinada foi seca em sulfato de sódio anidroso, o agente de secagem foi filtrado e em seguida o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((alilóxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-1-1, 6,23 g) como um amorfó incolor.

[00157] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 8,27(s, 1H), 5,98-5,81(m, 1H), 5,43-5,03(m, 3H), 4,59-4,36(m, 2H), 2,48-2,36(m, 1H), 2,22-1,93(m, 3H), 1,79(br s, 1H), 1,71(t, J = 3,1 Hz, 1H).

[00158] MS m/z; 310([M+Na] $^+$)

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((Alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2)

[00159] Uma suspensão de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((alilóxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico obtida acima (A-1-1, 6,23 g), paraformaldeído (3,00 g) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (45 mg) em tolueno (150 mL) foi aquecido em refluxo sob um separador de água Dean-stark durante 34 horas. A suspensão foi permitida resfriar e em seguida diluída com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada duas vezes com salmoura. Depois que a camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidroso, o

insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 5,65 g) como um sólido incolor.

[00160] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 5,89-5,78(m, 1H), 5,49(d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,25-5,10(m, 3H), 4,65-4,48(m, 3H), 2,54-2,35(m, 2H), 2,27-2,11(m, 2H), 1,96(dd, J = 3,3, 6,6 Hz, 1H).

[00161] MS m/z; 300([M+H] $^+$)

(3) 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6'-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((Adamantano-1-carbonil)óxi)metil) 3'-alila (A-1-3)

[00162] A uma solução de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico obtida acima (A-1-2, 1,05 g) em N,N-dimetilformamida (30 mL), carbonato de césio (1,37 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 60°C durante 10 minutos. Depois do resfriamento da mistura reacional em temperatura ambiente, adamantano-1-carboxilato de clorometila (1,70 g) (veja J. Med. Chem., 23, 474 (1980)) foi adicionado e a mistura foi agitada a 60°C durante 1 hora. A mistura foi permitida resfriar e em seguida uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada foi adicionada. A camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi lavada uma vez com água e duas vezes com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cartucho de sílica-gel, hexano:acetato de etila = 90:10 - 50:50) para produzir 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6'-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((adamantano-1-carbonil)óxi)metil) 3'-alila (A-1-3, 894 mg) como um incolor amorfo.

[00163] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 5,95(s, 1H), 5,79-5,71(m, 2H), 5,61(d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,37-5,30(m, 1H), 5,30-5,24(m, 2H), 4,77-4,60(m, 3H), 2,68-2,61(m, 1H), 2,61-2,48(m, 1H), 2,38-2,28(m, 1H), 2,27-2,21(m, 1H), 2,12-2,07(m, 1H), 2,02(br s, 3H), 1,93-1,84(m, 6H), 1,77-1,65(m, 6H).

[00164] MS m/z; 514([M+Na] $^+$)

(4) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((adamantano-1-carbonil)óxi)metóxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-1)

[00165] A uma solução de 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((adamantano-1-carbonil)óxi)metil) 3'-alila obtida acima (A-1-3, 894 mg) em clorofórmio (30 mL), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (828 mg) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (102 mg) foram adicionados sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Depois que a mistura reacional foi concentrada em pressão reduzida, acetonitrila foi adicionada ao resíduo resultante e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. O sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com água para produzir o composto do título (A-1, 588 mg) como um sólido incolor.

[00166] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,59(m, 2H), 4,82-4,65(m, 1H), 2,58-2,45(m, 1H), 2,07-1,96(m, 1H), 1,95-1,92(m, 1H), 1,90(br s, 3H), 1,86(br s, 2H), 1,76-1,69(m, 6H), 1,65-1,51(m, 6H).

[00167] MS m/z; 396([M+H] $^+$)

[00168] $[\alpha]_D^{25}$ 37,6 (c 0,25, EtOH)

Exemplo A-2:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-2)

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

[00169] A uma suspensão de ácido 1-adamantanocarboxílico (1,50 g) em água (22 mL), carbonato de sódio (3,53 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 100°C durante 20 minutos. Depois de resfriar a 0°C, sulfato de hidrogênio de tetrabutilâmônio (1,00 g), clorofórmio (30 mL) e sulfocloridato de 1-cloroetila (1,94 g) foi adicionado à mistura reacional, e a mistura foi agitada a 0°C durante 1 hora e em temperatura ambiente durante 12 horas. À solução de reação, foi adicionada água, e a mistura foi extraída duas vezes com clorofórmio. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cartucho de sílica-gel, hexano:acetato de etila = 100:0 - 50:50) para produzir adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetila (A-2-1, 1,10 g) como um óleo incolor.

[00170] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,54(q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,03(br s, 4H), 1,97-1,63(m, 14H).

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

[00171] A uma solução de adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetil obtida acima (A-2-1, 500 mg) em benzeno (5 mL), brometo de tetrabutilâmônio (25.2 mg) e brometo de trimetilsilila (0,80 mL) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 80°C durante 18 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida diluída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O agente de secação foi filtrado e em seguida o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir adamantano-1-carboxilato de 1-bromoetila (A-2-2, 498 mg) como um óleo amarelo pálido.

[00172] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,72(q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,08-1,96(m, 6H), 1,96-1,84(m, 6H), 1,81-1,67(m, 6H).

(3) 3-Fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-

dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etil) 3'-alila (A-2-3)

[00173] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 800 mg) e adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetila (A-2-1, 1,62 g) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) para produzir 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etil) 3'-alila (A-2-3, 500 mg) como um incolor amorfo.

[00174] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,87-6,76(m, 1H), 6,03-5,92(m, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 5,39-5,22(m, 3H), 4,79-4,58(m, 3H), 2,62-2,47(m, 2H), 2,39-2,27(m, 1H), 2,26-2,18(m, 1H), 2,11-2,05(m, 1H), 2,04-1,97(m, 3H), 1,92-1,80(m, 6H), 1,77-1,64(m, 6H), 1,49-1,41(m, 3H).

[00175] MS m/z; 528([M+Na] $^+$)

(4) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-2)

[00176] 3-Fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etil) 3'-alila (A-2-3, 700 mg) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo A-1 (4) para produzir o composto do título (A-2, 330 mg) como um sólido incolor.

[00177] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,70-6,65(m, 1H), 4,89-4,75(m, 1H), 2,66-2,51(m, 1H), 2,14-2,04(m, 1H), 1,97(m, 4H), 1,93(m, 2H), 1,78(br s, 6H), 1,72-1,61(m, 6H), 1,42-1,37(m, 3H).

[00178] MS m/z; 410([M+H] $^+$)

Exemplo A-3:

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

hexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-3)

(1) 6-((((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)óxi)carbonil)óxi)etil) 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6'-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alila (A-3-1)

[00179] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(Alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 350 mg) e ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)carbonato de 1-cloroetila (768 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) para produzir 6-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)óxi)carbonil)óxi)etil) 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alila (A-3-1, 260 mg) como um óleo incolor.

[00180] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,79-6,69(m, 1H), 6,01-5,91(m, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 5,38-5,30(m, 1H), 5,30-5,22(m, 2H), 4,78-4,59(m, 3H), 4,58-4,49(m, 1H), 2,64-2,47(m, 2H), 2,37-2,20(m, 2H), 2,13-2,05(m, 2H), 1,97-1,88(m, 1H), 1,73-1,64(m, 2H), 1,54-1,36(m, 5H), 1,05(dd, J = 2,1, 11,1 Hz, 2H), 0,96-0,82(m, 7H), 0,82-0,73(m, 3H).

[00181] MS m/z; 548([M+Na] $^+$)

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-
hexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-3)

[00182] 6-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)óxi)carbonil)óxi)etil) 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alila (A-3-1, 260 mg) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo A-1 (4) para produzir o composto do título (A-3, 133 mg) como um sólido incolor.

[00183] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,65-6,51(m, 1H), 4,91-

4,74(m, 1H), 4,53-4,37(m, 1H), 2,69-2,53(m, 1H), 2,15-1,99(m, 2H), 1,98-1,87(m, 3H), 1,86-1,75(m, 1H), 1,68-1,57(m, 2H), 1,52-1,39(m, 4H), 1,39-1,29(m, 1H), 1,11-0,95(m, 2H), 0,93-0,80(m, 7H), 0,78-0,68(m, 3H).

[00184] MS m/z; 430([M+H]⁺)

Exemplo A-4:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)metóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-4)

[00185] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 350 mg) e ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)carbonato de 1-clorometila (727 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (A-4, 140 mg) como um sólido incolor.

[00186] ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,74-5,64(m, 2H), 4,91-4,74(m, 1H), 4,53-4,42(m, 1H), 2,67-2,53(m, 1H), 2,15-2,02(m, 2H), 2,00-1,93(m, 3H), 1,86-1,77(m, 1H), 1,68-1,59(m, 2H), 1,53-1,42(m, 1H), 1,41-1,33(m, 1H), 1,04(s, 2H), 0,94-0,80(m, 7H), 0,75(d, J = 7,0 Hz, 3H).

[00187] MS m/z; 416([M+H]⁺)

Exemplo A-5:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-((3,5-dimetiladamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-5)

(1) 3,5-dimetiladamantano-1-carboxilato de 1-cloroetila (A-5-1)

[00188] Ácido 3,5-dimetiladamantano-1-carboxílico (2,00 g) e sulfocloridato de 1-cloroetila (2,58 g) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-2 (1) para produzir 3,5-dimetiladamantano-1-

carboxilato de 1-cloroetila (A-5-1, 1,48 g) como um óleo incolor.

[00189] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,59-6,48(m, 1H), 2,17-2,08(m, 4H), 1,79(d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,76-1,69(m, 1H), 1,60-1,43(m, 5H), 1,40-1,29(m, 4H), 1,21-1,11(m, 2H), 0,90-0,82(m, 6H).

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((3,5-dimetiladamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-5)

[00190] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 500 mg) e 3,5-dimetiladamantano-1-carboxilato de 1-cloroetila (A-5-1, 1,13 g) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (A-5, 70 mg) como um sólido incolor.

[00191] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,69-6,58(m, 1H), 4,91-4,70(m, 1H), 2,65-2,50(m, 1H), 2,16-1,94(m, 2H), 1,94-1,75(m, 1H), 1,57(br s, 2H), 1,47-1,19(m, 7H), 1,16-1,03(m, 2H), 0,84-0,69(m, 6H).

[00192] MS m/z; 438([M+H] $^+$)

Exemplo A-6:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((octanoilóxi)metóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-6)

[00193] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 300 mg) e octanoato de clorometila (483 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (A-6, 95 mg) como um sólido incolor.

[00194] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,72-5,63(m, 2H), 4,90-4,75(m, 1H), 2,67-2,51(m, 1H), 2,35(t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,14-2,00(m, 2H), 1,98-1,91(m, 2H), 1,56-1,47(m, 2H), 1,32-1,18(m, 8H), 0,89-0,82(m, 3H).

[00195] MS m/z; 360([M+H] $^+$)

Exemplo A-7:Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((pivaloilóxi)metóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-7)

[00196] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 400 mg) e pivalato de clorometila (193 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (A-7, 60 mg) como um sólido incolor.

[00197] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,72-5,66(m, 2H), 4,89-4,74(m, 1H), 2,67-2,53(m, 1H), 2,14-2,04(m, 1H), 2,04-1,99(m, 1H), 1,97-1,92(m, 2H), 1,15(s, 9H).

[00198] MS m/z; 318([M+H] $^+$)

Exemplo A-8:Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-(isobutilóxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-8)(1) 6-(1-(Isobutirilóxi)etil) 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alila (A-8-1)

[00199] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 1,43 g) e isobutirato de 1-cloroetila (1,80 g) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) para produzir 6-(1-(isobutirilóxi)etil) 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alila (A-8-1, 307 mg) como um óleo amarelo pálido.

[00200] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,84(dd, J = 5,4, 11,1 Hz, 1H), 6,03-5,87(m, 1H), 5,47-5,43(m, 1H), 5,43-5,29(m, 1H), 5,29-5,22(m, 2H), 4,79-4,58(m, 3H), 2,66-2,42(m, 3H), 2,39-2,27(m, 1H), 2,26-2,18(m, 1H), 2,05(s, 1H), 1,48(d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,24-1,12(m, 13H).

[00201] MS m/z; 436([M+Na] $^+$)

(2) Cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-(isobutilóxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-8)

[00202] 6-(1-(isobutirilóxi)etil) 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alila (A-8-1, 403 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (4) para produzir um óleo amarelo pálido (278 mg) contendo ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-(isobutilóxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico. Ao óleo obtido, acetato de etila (3 mL) foi adicionado, a mistura foi agitada e em seguida uma solução de cloreto de hidrogênio-acetato de etila de 4 mol/L (3 mL) foi adicionada enquanto resfriando em gelo. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, em seguida foi concentrada sob pressão reduzida e seca da para produzir o composto do título (A-8, 200 mg) como um sólido amarelo pálido.

[00203] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 8,82-8,64(m, 1H), 6,80-6,63(m, 1H), 5,19-4,99(m, 1H), 3,49-3,30(m, 2H), 2,68-2,43(m, 1H), 2,37-2,18(m, 2H), 2,18-2,01(m, 2H), 1,49-1,38(m, 3H), 1,16-1,01(m, 6H).

[00204] MS m/z; 318([M+H] $^+$)

Exemplo A-9:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((benzoilóxi)metóxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-9)

[00205] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 500 mg) e benzoato de clorometila (712 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (A-9, 198 mg) como um sólido incolor.

[00206] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 8,03-7,94(m, 2H), 7,77-

7,68(m, 1H), 7,62-7,51(m, 2H), 6,00-5,89(m, 2H), 4,97-4,77(m, 1H), 2,67-2,53(m, 1H), 2,17-2,06(m, 2H), 2,05-1,95(m, 2H).

[00207] MS m/z; 338([M+H]⁺)

Exemplo A-10:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((ciclohexilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-10)

[00208] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 1,35 g) e carbonato de 1-cloroetyl ciclo-hexila (2,06 mL) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (A-10, 113 mg) como um sólido incolor.

[00209] ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,68-6,52(m, 1H), 4,92-4,75(m, 1H), 4,62-4,49(m, 1H), 2,70-2,52(m, 1H), 2,19-1,89(m, 4H), 1,89-1,78(m, 2H), 1,70-1,58(m, 2H), 1,53-1,12(m, 7H).

[00210] MS m/z; 374([M+H]⁺)

Exemplo A-11:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((ciclooctilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-11)

(1) Carbonato de 1-cloroetyl ciclo-octila (A-11-1)

[00211] A uma solução de ciclo-octanol (1,79 g) em clorofórmio (40 mL), piridina (1,13 mL) foi adicionada, e em seguida a solução de reação foi resfriada a -60°C. À solução de reação, carbonato de 1-cloroetyl (1,53 mL) foi adicionado na mesma temperatura durante 10 minutos. A solução de reação foi depois disso aquecida em temperatura ambiente e agitada na mesma temperatura durante 3 horas. Clorofórmio foi adicionado à solução de reação e a camada orgânica foi lavada três vezes com salmoura e em seguida secada em sulfato de magnésio. O insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pres-

são reduzida para produzir carbonato de 1-cloroetil ciclo-octila (A-11-1, 3,70 g) como um óleo incolor.

[00212] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,48-6,37(m, 1H), 4,96-4,81(m, 1H), 1,97-1,66(m, 7H), 1,64-1,42(m, 7H).

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((ciclo-octilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-11)

[00213] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 380 mg) e carbonato de 1-cloroetil ciclo-octila (A-11-1, 745 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (A-11, 93 mg) como um sólido incolor.

[00214] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,64-6,53(m, 1H), 4,92-4,76(m, 2H), 4,76-4,66(m, 1H), 2,68-2,53(m, 1H), 2,17-2,00(m, 2H), 2,00-1,89(m, 2H), 1,85-1,57(m, 6H), 1,57-1,36(m, 11H).

[00215] MS m/z; 402([M+H])⁺

Exemplo A-12:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((4,4-dimetilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-12)

(1) (4,4-Dimetilciclo-hexil)carbonato de 1-cloroetila (A-12-1)

[00216] Carbonocloridato de 1-cloroetila (1,19 mL) e 4,4-dimetil-1-ciclo-hexanol (2,00 g) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-11 (1) para produzir (4,4-dimetilciclo-hexil)carbonato de 1-cloroetila (A-12-1, 4,37 g) como um óleo incolor.

[00217] ^1H RMN (200 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,49-6,36(m, 1H), 4,68(dddd, J = 4,4, 4,4, 8,8, 8,8 Hz, 1H), 1,94-1,38(m, 9H), 1,35-1,16(m, 2H), 0,94(s, 3H), 0,92(s, 3H).

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((4,4-dimetilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-

carboxílico (A-12)

[00218] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 300 mg) e (4,4-dimetilciclo-hexil)carbonato de 1-cloroetila (A-12-1, 588 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (A-12, 70 mg) como um sólido incolor.

[00219] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,64-6,55(m, 1H), 4,89-4,73(m, 1H), 4,60-4,50(m, 1H), 2,67-2,51(m, 1H), 2,15-1,99(m, 2H), 1,99-1,89(m, 2H), 1,78-1,70(m, 2H), 1,61-1,50(m, 2H), 1,47-1,41(m, 3H), 1,40-1,32(m, 2H), 1,28-1,18(m, 2H), 0,94-0,84 (m, 6H).

[00220] MS m/z; 402([M+H] $^+$)

Exemplo A-13:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((((adamantan-1-ilóxi)carbonil)óxi)metóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-13)

[00221] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 500 mg) e adamantan-1-il(clorometil)carbonato (1,02 g) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (A-13, 120 mg) como um sólido amarelo pálido.

[00222] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,67-5,60(m, 2H), 4,94-4,77(m, 1H), 2,67-2,54(m, 1H), 2,21-1,94(m, 13H), 1,62(br s, 6H).

[00223] MS m/z; 412([M+H] $^+$)

Exemplo A-14:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-(((adamantan-1-ilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-14)

[00224] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 500 mg) e adamantan-1-il(1-cloroetil)carbonato (1,08 g) foram tratados da

mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (A-14, 164 mg) como um sólido amarelo pálido.

[00225] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,60-6,48(m, 1H), 4,92-4,72(m, 1H), 2,69-2,42(m, 1H), 2,20-1,86(m, 13H), 1,61(br s, 6H), 1,41(dd, J = 1,7, 5,4 Hz, 3H).

[00226] MS m/z; 426([M+H])⁺

Exemplo A-15:

Síntese de trifluoroacetato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-((isopropiloxicarbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-15)

(1) 6-(1-((Isopropiloxicarbonil)óxi)etil)3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alila (A-15-1)

[00227] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 400 mg) e carbonato de 1-cloroetyl isopropila (204 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) para produzir 6-(1-((isopropiloxicarbonil)óxi)etil)3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alila (A-15-1, 95 mg) como um óleo incolor.

[00228] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,79-6,70(m, 1H), 6,02-5,90(m, 1H), 5,63-5,56(m, 1H), 5,38-5,30(m, 1H), 5,27(m, 2H), 4,94-4,84(m, 1H), 4,78-4,57(m, 3H), 2,63-2,47(m, 2H), 2,38-2,20(m, 2H), 2,13-2,05(m, 1H), 1,52(m, 3H), 1,33-1,29(m, 6H).

[00229] MS m/z; 452([M+Na])⁺

(2) Trifluoroacetato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-((isopropiloxicarbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-15)

[00230] 6-(1-((isopropiloxicarbonil)óxi)etil)3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de

(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alila (A-15-1, 95 mg) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo A-1 (4) para produzir um sólido contendo ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-((isopropiloxicarbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico ácido. Ao sólido obtido, foi adicionado dimetil sulfóxido, e a solução foi purificada por cromatografia de coluna de fase reversa (fase móvel: 0,1% de TFA MeCN/H₂O = 10/90 - 90/10; v/v). A fração foi neutralizada com uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, extraída com clorofórmio e filtrada por Separador de Fase. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto do título (A-15, 65 mg) como um sólido incolor.

[00231] ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,66-6,58(m, 1H), 5,14-5,01(m, 1H), 4,82-4,75(m, 1H), 2,65-2,51(m, 1H), 2,33-2,05(m, 4H), 1,48-1,41(m, 3H), 1,26-1,20(m, 6H).

[00232] MS m/z; 334([M+H])⁺

Exemplo A-16:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-16)

[00233] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 660 mg) e 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (639 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (A-16, 188 mg) como um sólido amarelo pálido.

[00234] ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 4,96(s, 2H), 4,93-4,78(m, 1H), 2,68-2,52(m, J = 14,9 Hz, 1H), 2,19-2,01(m, 5H), 2,01-1,89(m, 2H).

[00235] MS m/z; 316([M+H])⁺

Exemplo A-17:

Síntese de cloridrato de éster 6-(3-ftalidil) de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-

2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-17)

(1) 6-(3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-il) 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alila (A-17-1)

[00236] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(alilóxi)carbonil)-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-6-carboxílico (A-1-2, 640 mg) e 3-bromoftaleto (456 mg) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) para produzir 6-(3-oxo-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il) 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alil (A-17-1, 380 mg) como um amorfo amarelo pálido.

[00237] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 7,98-7,89(m, J = 7,4 Hz, 1H), 7,83-7,55(m, 3H), 7,46-7,40(m, 1H), 5,92-5,82(m, 1H), 5,65-5,58(m, 1H), 5,30-5,25(m, 1H), 5,25-5,19(m, 1H), 5,18-5,10(m, 1H), 4,77-4,54 (m, 3H), 2,74-2,65(m, 1H), 2,64-2,50(m, 1H), 2,39-2,28(m, 2H), 2,21-2,16(m, 1H).

[00238] MS m/z; 454([M+Na] $^+$)

(2) Cloridrato de éster de 6-(3-ftalidil) de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-17)

[00239] 6-(3-oxo-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il) 3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazolidina]-3',6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-3'-alila (A-17-1, 380 mg) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo A-8 (2) para produzir o composto do título (A-17, 120 mg) como um sólido incolor.

[00240] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 7,98-7,73(m, 4H), 7,53-7,47(m, 1H), 5,18-5,03(m, 1H), 2,67-2,51(m, 1H), 2,40-2,24(m, 3H), 2,21-2,15(m, 1H).

[00241] MS m/z; 336([M+H] $^+$)

Exemplo A-18:

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

((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-
hexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico
(A-18)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxil-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uida (A-18-1)
[00242] Ao ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV) (70,0 g), uma solução de trietylborano-tetra-hidrofurano de 1 mol/L (362 mL) foi adicionada gota a gota durante 20 minutos enquanto resfriando em gelo, e a mistura foi agitada em gelo durante 4 horas. A solução de reação foi adicionada gota a gota a heptano (4200 mL) durante 1 hora e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. O sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com heptano (140 mL) para produzir (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxil-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uida (A-18-1, 89,68 g) como um sólido incolor.

[00243] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,89-6,80 (m, 1H), 6,15-6,04 (m, 1H), 4,95-4,81 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,53-2,37 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 1H), 0,77-0,69 (m, 6H), 0,35-0,22 (m, 4H).

[00244] MS m/z; 272([M+H] $^+$)

(2) ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)carbonato de (S)-1-cloroetila (A-18-2-1) e ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)carbonato de (R)-1-cloroetila (A-18-2-2)

[00245] Uma solução de ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)carbonato de 1-cloroetila (146 g) em heptano (146 mL) foi agitada a -25°C durante 1,5 hora. O sólido resultante foi coletado por filtração para produzir um sólido incolor contendo ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)carbonato de (S)-1-cloroetila. Uma solução do sólido incolor obtido (46,8 g) contendo ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-

hexil)carbonato de (S)-1-cloroetila em heptano (94 mL) foi agitada a -40°C durante 1,5 hora. O sólido resultante foi cole tado por filtração para produzir ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)carbonato de (S)-1-cloroetila (A-18-2-1, 37,87 g) como um sólido incolor. Além disso, ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)carbonato de 1-cloroetila (300 mg) foi separado por cromatografia de coluna quiral (CHIRALCEL OD, hexano) para produzir ((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)carbonato de (S)-1-cloroetila (A-18-2-1, 117 mg) como um sólido incolor e (R)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)carbonato de 1-cloroetila (A-18-2-2, 129 mg) como um óleo incolor. A configuração absoluta do composto obtido (A-18-2-1) foi determinada por análise de estrutura de Raio X.

[00246] Espectro de Composto (A-18-2-1): ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,43(q, J = 5,8 Hz, 1H), 4,58(dt, J = 4,5, 10,9 Hz, 1H), 2,15-2,10(m, 1H), 2,00-1,90(m, 1H), 1,83(d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,72-1,66(m, 2H), 1,52-1,41(m, 2H), 1,12-1,02(m, 2H), 0,94-0,86(m, 7H), 0,79(d, J = 7,0 Hz, 3H).

[00247] Espectro de Composto (A-18-2-2): ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,43(q, J = 5,8 Hz, 1H), 4,60(dt, J = 4,1, 10,9 Hz, 1H), 2,10-2,05(m, 1H), 1,98-1,91(m, 1H), 1,83(d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,72-1,67(m, 2H), 1,53-1,40(m, 2H), 1,11-1,03(m, 2H), 0,94-0,86(m, 7H), 0,81(d, J = 7,0 Hz, 3H).

(3) (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-dietil-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uida (A-18-3)

[00248] A uma solução de (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxil-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uida obtida na Etapa (1) (A-18-1, 25,0 g) em dimetil sulfóxido (475 mL), carbonato de potássio (13,38 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. À mistura reacional,

((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-hexil)carbonato de (S)-1-cloroetila obtido na Etapa (2) (A-18-2-1, 29,08 g) e 18-coroa-6 (25,60 g) foram adicionados enquanto lavando bem com dimetil sulfóxido (25 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4,5 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (750 mL) enquanto resfriando em gelo e a mistura reacional resfriada com gelo foi adicionada a uma solução de uma mistura de uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada (250 mL) e água (250 mL) durante 20 minutos. Acetato de etila (250 mL) foi usado para lavar o recipiente de reação e adicionado à mistura. A mistura reacional combinada foi separada e em seguida heptano (500 mL) foi adicionado à camada orgânica obtida. A camada orgânica resultante foi lavada uma vez com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O insolúvel foi filtrado e em seguida a solução contendo (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-dietil-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-3) foi usada para a próxima reação sem concentração e purificação do filtrado.

[00249] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,94-6,85(m, 1H), 6,64-6,54(m, 1H), 6,19-6,09(m, 1H), 4,99-4,84(m, 1H), 4,51-4,43(m, 1H), 2,49-2,39(m, 1H), 2,24-2,15(m, 1H), 2,14-2,09(m, 1H), 2,08-2,02(m, 1H), 1,98-1,92(m, 1H), 1,83-1,72(m, 2H), 1,67-1,58(m, 2H), 1,50-1,42(m, 4H), 1,39-1,30(m, 1H), 1,08-0,98(m, 2H), 0,91-0,84(m, 7H), 0,78-0,67(m, 9H), 0,37-0,21(m, 4H).

[00250] MS m/z; 520([M+Na] $^+$)

(4) Benzenossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-18-4)

[00251] À solução contendo (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-dietil-3-fluoro-6-

(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-3) obtido na Etapa (3), monoídrato de ácido benzenossulfônico (19,50 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. O sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com uma mistura de solvente de acetato de etila e heptano (50 mL e 25 mL, respectivamente) para produzir benzenossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-18-4, 33,0 g) como um sólido incolor. A configuração absoluta do composto obtido (A-18-4) foi determinada por análise de estrutura de Raio X.

[00252] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 7,62-7,56(m, 2H), 7,34-7,27(m, 3H), 6,61-6,57(m, 1H), 5,17-5,05(m, 1H), 4,50-4,44(m, 1H), 2,65-2,51(m, 1H), 2,29-2,18(m, 2H), 2,15-2,10(m, 1H), 2,10-2,06(m, 1H), 1,97-1,92(m, 1H), 1,83-1,74(m, 1H), 1,67-1,59(m, 2H), 1,50-1,43(m, 4H), 1,38-1,31(m, 1H), 1,09-0,98(m, 2H), 0,91-0,81(m, 7H), 0,75(d, J = 7,0 Hz, 3H).

[00253] MS m/z; 428([M-H] $^-$)

[00254] $[\alpha]_D^{24}$ -5,8 (c 1,02, EtOH)

[00255] Ponto de fusão: 178°C (temperatura de decomposição)

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

hexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico

(A-18)

[00256] A uma suspensão de benzenossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclo-

hexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico

obtido na Etapa (4) (A-18-4, 33,0 g) em acetona (125 mL), água (25 mL) foi adicionada para dissolução. A solução resultante foi adicionada gota a gota à água (1225 mL) durante 30 minutos e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com água (50 ml) para produzir o composto do título (A-18, 24.08 g) como um sólido incolor.

[00257] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,61-6,55(m, 1H), 4,90-4,77(m, 1H), 4,50-4,43(m, 1H), 2,67-2,54(m, 1H), 2,11-2,00(m, 2H), 1,97-1,89(m, 3H), 1,83-1,75(m, 1H), 1,66-1,59(m, 2H), 1,51-1,41(m, 4H), 1,38-1,31(m, 1H), 1,09-0,97(m, 2H), 0,91-0,80(m, 7H), 0,75(d, J = 7,0 Hz, 3H).

[00258] MS m/z; 428([M-H] $^-$)

[00259] Ponto de fusão: 175°C (temperatura de decomposição)

(5) Metanossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-18-6)

[00260] (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-dietil-3-fluoro-6-((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uide (A-18-3) obtido na Etapa (3) e ácido de metanossulfônico foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-18 (4) para produzir metanossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-18-6) como um sólido incolor.

[00261] Ponto de fusão: 160°C (temperatura de decomposição)

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

hexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-18-7)

[00262] (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-dietil-3-fluoro-6-(((S)-1-(((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uida (A-18-3) obtido na Etapa (3) e ácido etanossulfônico foi tratado da mesma maneira como no Exemplo A-18 (4) para produzir etanossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-(((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-18-7) como um sólido incolor.

[00263] Ponto de fusão: 195°C (temperatura de decom posição)
(7) p-Toluenossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-(((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-18-8)

[00264] (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-dietil-3-fluoro-6-(((S)-1-(((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uida (A-18-3) obtida na Etapa (3) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-18 (4) para produzir p-toluenossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-(((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-18-8) como um sólido incolor.

[00265] Ponto de fusão: 175°C (temperatura de decomposição)
(8) (-)-10-canforsulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-(((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico

(A-18-9)

[00266] (1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-dietil-3-fluoro-6-(((S)-1-(((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uída (A-18-3) obtido na Etapa (3) e ácido (-)-0-canforsulfônico foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-18 (4) para produzir (-)-10-canforsulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-(((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-18-9) como um sólido incolor.

[00267] Ponto de fusão: 174°C (temperatura de decom posição)

Exemplo A-19:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((R)-1-(((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)óxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-19)

[00268] (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxil-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uída (A-18-1, 33 mg) e (R)-((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)carbonato de 1-cloroetila (A-18-2-2, 51 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-18 (3) a (5) para produzir o composto do título (A-19, 7,0 mg) como um sólido incolor.

[00269] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,60(m, 1H), 4,89-4,71(m, 1H), 4,44(dt, J = 4,1, 10,9 Hz, 1H), 2,56-2,40(m, 1H), 2,11-2,01(m, 2H), 1,98-1,93(m, 1H), 1,91(br s, 2H), 1,85-1,77(m, 1H), 1,90-1,60(m, 2H), 1,49-1,42(m, 4H), 1,39-1,31(m, 1H), 1,08-0,98(m, 2H), 0,91-0,83(m, 7H), 0,74(d, J = 7,0 Hz, 3H).

[00270] MS m/z; 428([M-H] $^-$)

Exemplo A-20:

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

(1) Adamantano-1-carboxilato de (S)-1-cloroetila (A-20-1-1) e adamantan-1-carboxilato de (R)-1-cloroetila (A-20-1-2)

[00271] Adamantano-1-carboxilato de 1-cloroetila (A-2-1, 600 mg) foi separado por cromatografia de coluna quiral (CHIRALPAK AD-H, hexano/etanol = 95/5) para produzir adamantano-1-carboxilato de (S)-1-cloroetila (A-20-1-1, 230 mg) eluído primeiro como um sólido incolor e adamantano-1-carboxilato de (R)-1-cloroetila (A-20-1-2, 200 mg) eluído segundo como um sólido incolor. A configuração absoluta do composto obtido (A-20-1-2) foi determinada por análise de estrutura de Raio X.

[00272] Espectro de Composto (A-20-1-1): ^1H RMN (600 MHz, Clo-
rofórmio-d) δ = 6,54(q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,03(br s, 4H), 1,97-1,63(m,
14H).

[00273] $[\alpha]_D^{22}$ 112,7 (c 1,11, EtOH)

[00274] Espectro de Composto (A-20-1-2): ^1H RMN (600 MHz, Clo-
rofórmio-d) δ = 6,54(q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,03(br s, 4H), 1,97-1,63(m,
14H).

[00275] $[\alpha]_D^{23}$ -111,7 (c 1,09, EtOH)

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20)

[00276] (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxil-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uida (A-18-1, 1,85 g) e adamantano-1-carboxilato de (S)-1-cloroetila (A-20-1-1, 1,10 g) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo A-18 (3) a (5) para produzir o composto do título (A-20, 636 mg) como um sólido incolor.

[00277] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,70-6,65(m, 1H), 4,88-

4,75(m, 1H), 2,66-2,51(m, 1H), 2,14-2,05(m, 1H), 2,02-1,95(m, 4H), 1,95-1,90(m, 2H), 1,79-1,76(m, 6H), 1,71-1,62(m, 6H), 1,42-1,38(m, 3H).

[00278] MS m/z; 408([M-H]⁻)

[00279] $[\alpha]_D^{25}$ 42,9 (c 0,57, MeOH)

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

[00280] Da mesma maneira como no Exemplo A-18 (6), metanossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-3) foi obtido como um sólido incolor.

[00281] Ponto de fusão: 154°C (temperatura de decomposição)

(4) Etanossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((Adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-4)

[00282] Da mesma maneira como no Exemplo A-18 (7), etanossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-4) foi obtido como um sólido incolor.

[00283] Ponto de fusão: 171°C (temperatura de decomposição)

(5) Benzenossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((Adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-5)

[00284] Da mesma maneira como no Exemplo A-18 (4), benzenossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-5) foi obtido como um sólido incolor.

[00285] Ponto de fusão: 147°C (temperatura de decomposição)

(6) p-toluenossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((S)-1-

((Adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-6)

[00286] Da mesma maneira como no Exemplo A-18 (8), p-toluenossulfonato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-20-6) foi obtido como um sólido incolor.

[00287] Ponto de fusão: 146°C (temperatura de decomposição)

Exemplo A-21:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico ácido (A-21)

(1) (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((Adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uida (A-21-1)

[00288] (1S,2S,3S,5R,6S)-6-carboxil-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uida (A-18-1, 1,45 g) e adamantano-1-carboxilato de (R)-1-cloroetila (A-20-1-2, 2,08 g) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo A-18 (3) para produzir uma solução contendo (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uida (A-21-1) que foi usado para a próxima reação.

(2) Cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((Adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-21-2)

[00289] À solução obtida contendo (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2,2'-dietil-3-fluoro-5'-oxospiro[biciclo[3.1.0]hexan-2,4'-oxazaborolidin]-3'-ium-8-uida (A-21-1), uma solução de cloreto de hidrogênio-acetato de etila de 4 mol/L (2,7 mL) foi adicionada em temperatura ambiente, e a mistura foi agi-

tada em temperatura ambiente durante 7 horas. O sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com uma mistura de solvente de acetato de etila e heptano (10 mL e 10 mL, respectivamente) para produzir cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-21-2, 1,20 g) como um sólido incolor.

[00290] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,72-6,68(m, 1H), 5,14-5,02(m, 1H), 2,61-2,51(m, 1H), 2,32-2,20(m, 2H), 2,13-2,04(m, 2H), 1,98(br s, 3H), 1,80-1,76(m, 6H), 1,71-1,62(m, 6H), 1,42(d, J = 5,4 Hz, 3H).

[00291] MS m/z; 410([M+H] $^+$)

[00292] Ponto de fusão: 164°C (temperatura de decomposição)

(3) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((Adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-21)

[00293] Cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((Adamantano-1-carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-21-2, 2,20 g) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo A-18 (5) para produzir o composto do título (A-21, 1,36 g) como um sólido incolor.

[00294] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,68 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 4,90-4,74(m, 1H), 2,66-2,52(m, 1H), 2,12-2,04(m, 1H), 2,01(dd, J = 2,9, 6,6 Hz, 1H), 1,97(br s, 3H), 1,96-1,90(m, 1H), 1,88(m, 1H), 1,78(d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,71-1,61(m, 6H), 1,40(d, J = 5,4 Hz, 3H).

[00295] MS m/z; 410([M+H] $^+$)

[00296] $[\alpha]_D^{24}$ 24,0 (c 0,53, MeOH)

Exemplo B-1:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-2-((1-((ciclohexilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (B-1)

(1) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((alilóxi)carbonil) 2-((alilóxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (B-1-1)

[00297] Uma solução de uma mistura de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((alilóxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-1-1, 1,41 g), álcool alílico (336 µL), N,N-di-isopropiletilamina (837 µL) e N,N-dimetilaminopiridina (60 mg) em clorofórmio (30 mL) foi resfriada a 0°C. À esta solução, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (837 mg) foi adicionado, e em seguida a mistura foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante 2 dias. À solução de reação, foi adicionado clorofórmio, e a camada orgânica foi lavada duas vezes com 0,25 mol/L de ácido clorídrico, uma vez com água, e uma vez com salmoura, sequencialmente. Depois que a camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidroso, o insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((alilóxi)carbonil) 2-((alilóxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (B-1-1, 1,30 g) como um incolor amorf.

(2) (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-2-((1-(((ciclohexilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (B-1)

[00298] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((alilóxi)carbonil) 2-((alilóxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (B-1-1, 701 mg) e carbonato de 1-cloroetyl ciclo-hexila (664 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-8 (1), (2) para produzir o composto do título (B-1, 115 mg) como um sólido amarelo.

[00299] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 6,79-6,64(m, 1H), 5,26-4,93(m, 1H), 4,64-4,51(m, 1H), 2,38-2,13(m, 2H), 2,13-1,94(m, 2H), 1,91-1,80(m, 2H), 1,73-1,58(m, 2H), 1,53(dd, J = 5,4, 8,3 Hz, 7H), 1,38-1,17(m, 3H).

[00300] MS m/z; 374([M+H]⁺)

Exemplo B-2:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (B-2)

[00301] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((alilóxi)carbonil) 2-(((alilóxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (B-1-1, 650 mg) e 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (384 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (B-2, 262 mg) como um sólido amarelo pálido.

[00302] ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,05(s, 2H), 4,84-4,68(m, 1H), 2,42-2,27(m, 1H), 2,18(s, 3H), 2,16-2,07(m, 1H), 2,07-1,99(m, 1H), 1,83-1,76(m, 1H), 1,76-1,70(m, 3H).

[00303] MS m/z; 316([M+H]⁺)

Exemplo C-1:

Síntese de (1S,2S,3S,5R,6S)-bis((1-(((ciclo-hexilóxi)carbonil)óxi)etil) 2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato (C-1)

[00304] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((alilóxi)carbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-1-1, 573 mg) e carbonato de 1-cloroetyl ciclo-hexila (905 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (C-1, 124 mg) como um óleo amarelo.

[00305] ¹H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,84-6,75(m, 1H), 6,75-6,69(m, 1H), 4,85-4,55(m, 3H), 2,55-2,37(m, 1H), 2,37-2,20(m, 2H), 2,10-1,88(m, 6H), 1,79-1,70(m, 4H), 1,66-1,42(m, 13H), 1,42-1,30(m, 4H), 1,30-1,20(m, 2H).

[00306] MS m/z; 544([M+H]⁺)

Exemplo C-2:

Síntese de (1S,2S,3S,5R,6S)-bis((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil) 2-

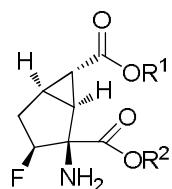
amino-3-fluorobiclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato (C-2)

[00307] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((alilóxi)carbonil)amino)-3-fluorobiclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (A-1-1, 660 mg) e 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (639 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (3) e (4) para produzir o composto do título (C-2, 207 mg) como um óleo amarelo pálido.

[00308] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 4,95(d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,82(s, 2H), 4,80-4,65(m, 1H), 2,56-2,40(m, 1H), 2,38-2,25(m, 2H), 2,20(s, 3H), 2,17(s, 3H), 2,07-1,98(m, 2H), 1,87-1,77(m, 1H).

[00309] MS m/z; 428([M+H] $^+$)

[00310] As fórmulas estruturais dos Exemplos A-1 a A-21, B-1, B-2, C-1, C-2 e Exemplo de Referência 1 são mostradas nas Tabelas 1-1 a 1-6.

Tabela 1-1

Composto No.	R1	R2	Sal
Ex. A-1		H	
Ex. A-2		H	
Ex. A-3		H	
Ex. A-4		H	
Ex. A-5		H	
Ex. A-6		H	
Ex. A-7		H	
Ex. A-8		H	HCl
Ex. A-9		H	

Tabela 1-2

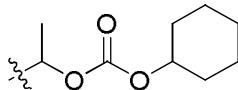
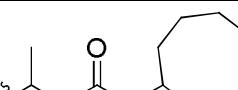
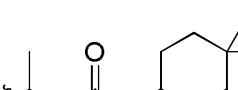
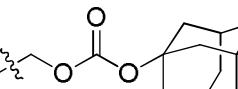
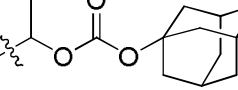
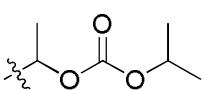
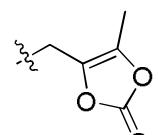
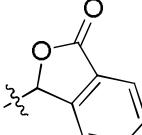
Composto No.	R1	R2	Sal
Ex. A-10		H	
Ex. A-11		H	
Ex. A-12		H	
Ex. A-13		H	
Ex. A-14		H	
Ex. A-15		H	CF ₃ CO ₂ H
Ex. A-16		H	
Ex. A-17		H	HCl

Tabela 1-3

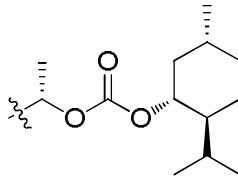
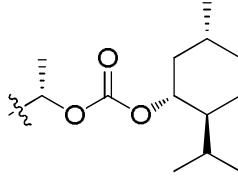
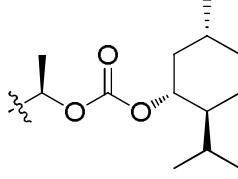
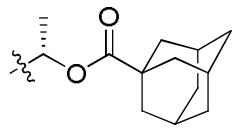
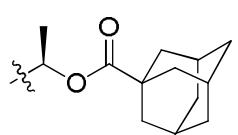
Composto No.	R1	R2	Sal
Ex. A-18		H	
Ex. A-18-4		H	C ₆ H ₅ SO ₃ H
Ex. A-19		H	
Ex. A-20		H	
Ex. A-21		H	

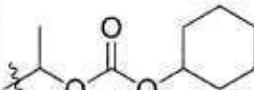
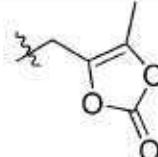
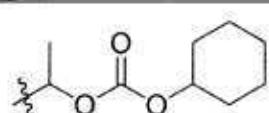
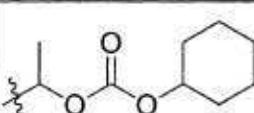
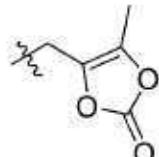
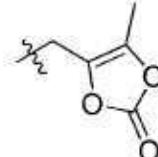
Tabela 1-4

Composto No.	R1	R2	Sal
Ex. A-18-6		H	CH ₃ SO ₃ H
Ex. A-18-7		H	C ₂ H ₅ SO ₃ H
Ex. A-18-8		H	ácido p-toluenossulfônico
Ex. A-18-9		H	ácido (-)-10-canforsulfônico

Tabela 1-5

Composto No.	R1	R2	Sal
Ex. A-20-3		H	CH ₃ SO ₃ H
Ex. A-20-4		H	C ₂ H ₅ SO ₃ H
Ex. A-20-5		H	C ₆ H ₅ SO ₃ H
Ex. A-20-6		H	ácido p-toluenossulfônico
Ex. A-21-2		H	HCl

Tabela 1-6

Composto Nº	R1	R2	Sal
Ex. B-1	H		HCl
Ex. B-2	H		
Ex. C-1			
Ex. C-2			
Ref. Ex. 1	Et	H	

Exemplo D-1:

Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-1)

(1) 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1)

[00311] Cloreto de tionila (3,59 mL) foi adicionado gota a gota a metanol (40 mL) a -20°C e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 30 minutos. Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV, 2,00 g) foi depois disso adicionado e a mistura foi aquecida em refluxo durante 4 horas. A mistura reacional foi permitida resfriar e em seguida concentrada sob pressão reduzida. À mistura reacional, foi adicionada uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída duas

vezes com clorofórmio. Depois que a camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidroso, o insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 2,03 g) como um óleo amarelo.

[00312] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 4,86-4,71(m, 1H), 3,81(s, 3H), 3,67(s, 3H), 2,57-2,42(m, 1H), 2,33-2,23(m, 2H), 2,05-1,96(m, 2H).

[00313] MS m/z; 232([M+H] $^+$)

(2) 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-2)

[00314] A uma suspensão de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanoico (600 mg) em clorofórmio (6 mL), N-metilmorfolina (0,265 mL) foi adicionado, cloroformato de isobutila (0,312 mL) foi adicionado gota a gota a -20°C, e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 15 minutos. À mistura reacional, uma solução de 2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 464 mg) em clorofórmio (4 mL) foi adicionada gota a gota a -20°C, e em seguida a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos. À mistura reacional, foi adicionada uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, e a mistura foi extraída três vezes com clorofórmio. A camada orgânica combinada foi lavada uma vez com salmoura e em seguida secada em sulfato de sódio anidroso. O insolúvel foi filtrado fora, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cartucho de sílica-gel, hexano:acetato de etila = 100:0 - 0:100) para produzir 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-

dimetila (D-1-2, 895 mg) como um incolor amorfó.

[00315] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 5,37-5,20(m, 1H), 4,36-4,28(m, 1H), 3,76(s, 3H), 3,69(s, 3H), 2,64-2,51(m, 2H), 2,38-2,25(m, 2H), 2,12(s, 4H), 2,00(br s, 2H), 1,95-1,88(m, 1H), 1,60-1,51(m, 1H), 1,46(s, 9H), 1,26(s, 2H).

[00316] MS m/z; 485([M+Na] $^+$)

(3) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamida-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-1-3)

[00317] A uma solução de 2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-2, 895 mg) em tetra-hidrofurano (10 mL), uma solução de hidróxido de sódio aquosa de 2 mol/L (2,92 mL) foi adicionada em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 6 horas. A mistura reacional foi lavada com éter terc-butil metílico, em seguida acidificada com 1 mol/L de ácido clorídrico a 0°C, e extraída três vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidroso. O insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamida-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-1-3, 795 mg) como um incolor amorfó.

[00318] ^1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 5,43-5,22(m, 1H), 4,40-4,30(m, 1H), 2,60-2,46(m, 2H), 2,40-2,19(m, 1H), 2,18-2,06(m, 4H), 2,02-1,90(m, 1H), 1,45(br s, 9H), 1,26(t, J = 7,0 Hz, 2H).

[00319] MS m/z; 433([M-H] $^-$)

(4) Cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-1)

[00320] A uma suspensão de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-1-3, 795 mg) em acetato de etila (5 mL), uma solução de cloreto de hidrogênio-acetato de etila de 4 mol/L (11,0 mL) foi adicionada a 0°C, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. O sólido resultante foi depois disso coletado por filtração e secado para produzir o composto do título (D-1, 543 mg) como um sólido branco.

[00321] ^1H RMN (600 MHz, ÓXIDO de DEUTÉRIO) δ = 5,30-5,14(m, 1H), 4,25-4,13(m, 1H), 2,73-2,50(m, 3H), 2,50-2,42(m, 1H), 2,39-2,26(m, 1H), 2,26-2,16(m, 2H), 2,16-2,09(m, 4H), 1,95-1,84(m, 2H).

[00322] MS m/z; 335([M+H] $^+$)

Exemplo D-2:

Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-2)

[00323] 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 1,27 g) e ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (1,10 g) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo D-1 (2), (3) e (4) para produzir o composto do título (D-2, 1,50 g) como um sólido incolor.

[00324] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 9,12(s, 1H), 5,36-5,12(m, 1H), 3,97-3,82(m, 1H), 2,63-2,52(m, 1H), 2,25-2,11(m, 1H), 2,11-2,02(m, 1H), 1,89-1,82(m, 1H), 1,76-1,69(m, 1H), 1,40(d, J = 7,0 Hz, 3H).

[00325] MS m/z; 275([M+H] $^+$)

Exemplo D-3:

Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-aminoacetamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-3)

[00326] 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 500 mg) e ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acético (455 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo D-1 (2), (3) e (4) para produzir o composto do título (D-3, 300 mg) como um sólido incolor.

[00327] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 9,18(s, 1H), 8,21-8,04(m, 1H), 5,35-5,12(m, 1H), 3,62(s, 2H), 2,58-2,39(m, 1H), 2,24-2,11(m, 1H), 2,11-2,03(m, 1H), 1,87(br s, 1H), 1,77-1,69(m, 1H).

[00328] MS m/z; 261([M+H] $^+$)

Exemplo D-4:

Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilbutanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-4)

[00329] 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 500 mg) e ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino) 3-metilbutanoico (564 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo D-1 (2), (3) e (4) para produzir o composto do título (D-4, 133 mg) como um sólido incolor.

[00330] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 9,09(s, 1H), 5,32-5,13(m, 1H), 3,74(d, J = 4,1 Hz, 2H), 2,65-2,35(m, 1H), 2,31-2,12(m, 2H), 2,12-2,03(m, 1H), 1,93-1,82(m, 1H), 1,80-1,70(m, 1H), 1,05-0,90(m, 6H).

[00331] MS m/z; 303([M+H] $^+$)

Exemplo D-5:

Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-diamino-hexanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-5)

[00332] 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 200 mg) e ácido (S)-2,6-bis((terc-butoxicarbonil)amino)hexanoico (360 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo D-1 (2), (3) e (4) para produzir o composto do título (D-5, 281 mg) como um sólido incolor.

[00333] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 9,21(s, 1H), 8,27(br s,

1H), 8,03(br s, 1H), 5,32-5,13(m, 1H), 3,95-3,85(m, 1H), 2,81-2,70(m, 2H), 2,62-2,40(m, 1H), 2,27-2,10(m, 1H), 2,07(dd, J = 2,7, 6,4 Hz, 1H), 1,95-1,69(m, 4H), 1,66-1,51(m, 2H), 1,47-1,36(m, 2H), 1,17(t, J = 7,2 Hz, 2H).

[00334] MS m/z; 332([M+H]⁺)

Exemplo D-6:

Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((2S,3S)-2-amino-3-metilpentanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-6)

[00335] 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 500 mg) e ácido (2S,3S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilpentanoico (600 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo D-1 (2), (3) e (4) para produzir o composto do título (D-6, 662 mg) como um sólido incolor.

[00336] ¹H RMN (600 MHz, Metanol-d4) δ = 5,40-5,21(m, 1H), 3,84(d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,75-2,53(m, 1H), 2,37-2,17(m, 2H), 2,08-1,86(m, 3H), 1,76-1,57(m, 1H), 1,32-1,17 (m, 1H), 1,10(d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,04-0,93(m, 3H).

[00337] MS m/z; 317([M+H])⁺

Exemplo D-7:

Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilpentanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-7)

[00338] 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 300 mg) e ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoico (360 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo D-1 (2), (3) e (4) para produzir o composto do título (D-7, 240 mg) como um sólido incolor.

[00339] ¹H RMN (600 MHz, Metanol-d4) δ = 5,42-5,23(m, 1H), 4,01-3,91(m, 1H), 2,74-2,56(m, 1H), 2,34-2,19(m, 2H), 2,00-1,89(m, 2H), 1,86-1,75(m, 2H), 1,73-1,63(m, 1H), 1,03(d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,01(d, J = 6,2 Hz, 3H).

[00340] MS m/z; 317([M+H]⁺)

Exemplo D-8:

Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((S)-2-aminopropanamida)propanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-8)

[00341] 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 300 mg) e ácido (S)-2-((S)-2-(terc-butoxicarbonil)propanamida)propanoico (405 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo D-1 (2), (3) e (4) para produzir o composto do título (D-8, 452 mg) como um sólido incolor.

[00342] ¹H RMN (600 MHz, Metanol-d4) δ = 5,37-5,20(m, 1H), 4,57(d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,91(d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,70-2,54(m, 1H), 2,31-2,18(m, 2H), 1,97-1,86(m, 2H), 1,48(d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,39(d, J = 7,0 Hz, 3H).

[00343] MS m/z; 346([M+H])⁺

Exemplo D-9:

Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-3-fenilpropanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-9)

[00344] 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 150 mg) e ácido (S)-2-((S)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-fenilpropanoico (207 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo D-1 (2), (3) e (4) para produzir o composto do título (D-9, 205 mg) como um sólido incolor.

[00345] ¹H RMN (600 MHz, Metanol-d4) δ = 7,43-7,28(m, 5H), 5,41-5,25(m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,46-3,37(m, 1H), 3,05-2,95(m, 1H), 2,73-2,58(m, 1H), 2,38-2,21(m, 2H), 2,04-1,92(m, 2H).

[00346] MS m/z; 351([M+H]⁺)

Exemplo D-10:

Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-((S)-pirrolidina-2-(carboxiamida)) biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-

10)

[00347] 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 150 mg) e ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (168 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo D-1 (2), (3) e (4) para produzir o composto do título (D-10, 182 mg) como um sólido incolor.

[00348] ^1H RMN (600 MHz, Metanol-d4) δ = 5,40-5,23(m, 1H), 4,32(dd, J = 6,6, 8,7 Hz, 1H), 3,46-3,37(m, 1H), 3,34-3,25(m, 1H), 2,73-2,59(m, 1H), 2,51-2,41(m, 1H), 2,33-2,22(m, 2H), 2,21-2,13(m, 1H), 2,11-2,00(m, 2H), 2,00-1,95(m, 1H), 1,94-1,89(m, 1H).

[00349] MS m/z; 301([M+H] $^+$)

Exemplo D-11:

Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((R)-2-amino-4-(metiltio)butanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-11)

[00350] 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 200 mg) e ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(metiltio)butanoico (258 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo D-1 (2), (3) e (4) para produzir o composto do título (D-11, 54.0 mg) como um sólido incolor.

[00351] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 9,28(s, 1H), 5,35-5,12(m, 1H), 4,01-3,93(m, 1H), 2,66-2,36(m, 3H), 2,29-2,10(m, 2H), 2,08-1,82(m, 6H), 1,73-1,64(m, 1H).

[00352] MS m/z; 335([M+H] $^+$)

Exemplo D-12:

Síntese de cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((R)-2-aminopropanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-12)

[00353] 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dimetila (D-1-1, 200 mg) e ácido (R)-2-((terc-

butoxicarbonil)amino)propanoico (196 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo D-1 (2), (3) e (4) para produzir o composto do título (D-12, 128 mg) como um sólido incolor.

[00354] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 9,15(s, 1H), 5,34-5,11(m, 1H), 3,98-3,85(m, 1H), 2,56-2,40(m, 1H), 2,23-2,05(m, 2H), 1,91-1,83(m, 1H), 1,75-1,65(m, 1H), 1,35(d, J = 7,0 Hz, 3H).

[00355] MS m/z; 275([M+H] $^+$)

Exemplo D-13:

Síntese de ácido $(1\text{S},2\text{S},3\text{S},5\text{R},6\text{S})\text{-}2\text{-}((1\text{-}(((\text{ciclohexilóxi})\text{carbonil})\text{óxi})\text{etóxi})\text{carbonil})\text{amino}\text{-}3\text{-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-13)}$

(1) Ácido $(1\text{S},2\text{S},3\text{S},5\text{R},6\text{S})\text{-}2\text{-}((\text{terc-butoxicarbonil})\text{amino})\text{-}3\text{-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-13-1)}$

[00356] ácido $(1\text{S},2\text{S},3\text{S},5\text{R},6\text{S})\text{-}2\text{-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (IV, 1,00 g)}$ e di-terc-butoxicarbonila (4,30 g) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo A-1 (1) para produzir ácido $(1\text{S},2\text{S},3\text{S},5\text{R},6\text{S})\text{-}2\text{-}((\text{terc-butoxicarbonil})\text{amino})\text{-}3\text{-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-13-1, 1,30 g)}$ como um incolor amorfo.

(2) $2\text{-}((\text{terc-butoxicarbonil})\text{amino})\text{-}3\text{-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1\text{S},2\text{S},3\text{S},5\text{R},6\text{S})\text{-dialila (D-13-2)}}$

[00357] A uma solução de ácido $(1\text{S},2\text{S},3\text{S},5\text{R},6\text{S})\text{-}2\text{-}((\text{terc-butoxicarbonil})\text{amino})\text{-}3\text{-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-13-1, 1,30 g)}$ em N,N-dimetilformamida (25 mL), brometo de alila (1,09 mL) e carbonato de potássio (1,18 g) foram adicionados em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 18 horas. À solução de reação, foi adicionada água, e a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada três vezes com 5% de solução salina e uma vez com salmoura, sequencialmente. Depois que a camada orgânica foi secada

em sulfato de sódio anidroso, o insolúvel foi filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cartucho de sílica-gel, hexano:acetato de etila = 100:0 - 60:40) para produzir 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-13-2, 1,49 g) como um óleo incolor.

(3) 2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-13-3)

[00358] A 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-13-2, 1,49 g), uma solução de cloreto de hidrogênio-acetato de etila de 4 mol/L (24 mL) foi adicionada a 0°C, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A solução de reação foi, depois disso, concentrada sob pressão reduzida, uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada, e a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. Depois que a camada orgânica combinada foi lavada uma vez com salmoura e secada em sulfato de sódio anidroso, o insolúvel foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-13-3, 949 mg).

(4) 2-((1-(((ciclo-hexilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-13-4)

[00359] A uma solução de 2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-13-3, 880 mg) em N,N-dimetilformamida (20 mL), carbonato de célio (4,05 g) e (1-iodoetyl)carbonato de ciclo-hexila (2,23 g) foram adicionados em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 2 horas enquanto dióxido de carbono estava sendo injetado na mistura. Esta injeção foi, depois disso, parada e a mistura foi agitada

na mesma temperatura durante 18 horas. À solução de reação, foi adicionada água, e a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. Depois que a camada orgânica combinada foi lavada três vezes com 5% de solução salina e uma vez com salmoura, sequencialmente, e secada em sulfato de sódio anidroso, o insolúvel foi filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cartucho de sílica-gel, hexano:acetato de etila = 100:0 - 50:50) para produzir 2-((1-(((ciclohexilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-13-4, 840 mg) como um óleo amarelo.

(5) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((1-(((Ciclohexilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-13)

[00360] 2-((1-(((ciclo-hexilóxi)carbonil)óxi)etóxi)carbonil)amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-13-4, 958 mg) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo A-1 (4) para produzir o composto do título (D-13, 537 mg) como um incolor amorfo.

[00361] 1H RMN (600 MHz, Clorofórmio-d) δ = 6,79-6,62(m, 1H), 5,85(br s, 1H), 5,36-5,14(m, 1H), 4,73-4,55(m, 1H), 2,69-2,46(m, 1H), 2,45-2,26(m, 1H), 2,20-1,84(m, 4H), 1,80-1,68(m, 2H), 1,59-1,42(m, 5H), 1,41-1,18(m, 6H).

[00362] MS m/z; 440([M+Na]⁺)

Exemplo D-14:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-((1-isobutilóxi)etóxi)carbonil)aminobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-14)

[00363] 2-Amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-13-3, 800 mg) e isobutirato de 1-iodoetila

(1,37 g) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo D-13 (4) e (5) para produzir ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-((1-(isobutilóxi)etóxi)carbonil)aminobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-14, 87 mg) como um incolor amorf.

[00364] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 8,51(br s, 1H), 6,69-6,49(m, 1H), 5,25-4,98(m, 1H), 2,49-2,36(m, 1H), 2,22-2,06(m, 1H), 2,05-1,90(m, 1H), 1,79(br s, 1H), 1,75-1,62(m, 1H), 1,45-1,34(m, 3H), 1,05(m, 6H).

[00365] MS m/z; 384([M+Na] $^+$)

Exemplo D-15:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)amino)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-15)

(1) 3-fluoro-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)amino)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-15-1)

[00366] À solução de trisfogênio (35 mg) em clorofórmio (4 mL), 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (45,9 mg) e uma solução de N,N-di-isopropiletilamina (0,18 mL) em tetra-hidrofurano (4 mL) foram adicionados em temperatura ambiente. Depois que a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 30 minutos, uma solução de 2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-13-3, 100 mg) em clorofórmio (4 mL) foi adicionada à mistura reacional, e a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 3 horas. À mistura reacional, foi adicionado acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada uma vez com água e uma vez com salmoura, sequencialmente. Depois que a camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidroso, o insolúvel foi filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (cartucho de sílica-gel,

hexano:acetato de etila = 90:10 - 70:30) para produzir 3-fluoro-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)amino)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-15-1, 60,0 mg) como um incolor amorfo.

(2) Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)amino)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (D-15)

[00367] 3-Fluoro-2-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)amino)biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de (1S,2S,3S,5R,6S)-dialila (D-15-1, 1,25 g) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo A-1 (4) para produzir o composto do título (D-15, 94 mg) como um sólido incolor.

[00368] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,25-5,07(m, 1H), 4,88(s, 2H), 2,55-2,44(m, 1H), 2,21-2,07(m, 4H), 2,02-1,94(m, 1H), 1,83-1,75(m, 1H), 1,72-1,65(m, 1H).

[00369] MS m/z; 382([M+Na] $^+$)

Exemplo D-16:

Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-6-((1-(isobutilóxi)etóxi)carbonil)-2-(((1-(isobutilóxi)etóxi)carbonil)amino)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (D-16)

[00370] Cloridrato de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-(isobutilóxi)etóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-8, 152 mg) e 1- isobutirato de iodoetila (208 mg) foi tratado da mesma maneira como no Exemplo D-13 (4) e (5) para produzir o composto do título (D-16, 108 mg) como um incolor amorfo.

[00371] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 8,68-8,51(m, 1H), 6,76-6,65(m, 2H), 6,65-6,57(m, 2H), 5,23-5,05(m, 1H), 2,61-2,39(m, 3H), 2,27-2,13(m, 1H), 2,11-1,97(m, 1H), 1,95-1,82(m, 1H), 1,81-1,69(m, 1H), 1,46-1,35(m, 6H), 1,13-0,98(m, 12H).

[00372] MS m/z; 498([M+Na] $^+$)

Exemplo D-17:

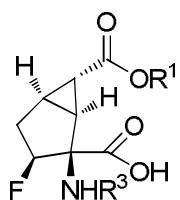
Síntese de ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-3-fluoro-6-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)-2-((((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)amino)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (D-17)

[00373] Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metóxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (A-16, 340 mg) e 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (154 mg) foram tratados da mesma maneira como no Exemplo D-15 (1) para produzir o composto do título (D-17, 53,0 mg) como um sólido incolor.

[00374] ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ = 5,25-5,09(m, 1H), 4,99-4,86(m, 4H), 2,56-2,43(m, 1H), 2,23-2,10(m, 7H), 2,08-2,01(m, 1H), 1,95-1,87(m, 1H), 1,81-1,73(m, 1H).

[00375] MS m/z; 494([M+Na] $^+$)

[00376] Exemplos D-1 a D-17 são mostrados nas Tabelas 2-1 e 2-2.

Tabela 2-1

Composto No.	R1	R3	Sal
Ex. D-1	H		HCl
Ex. D-2	H		HCl
Ex. D-3	H		HCl
Ex. D-4	H		HCl
Ex. D-5	H		2HCl
Ex. D-6	H		HCl
Ex. D-7	H		HCl
Ex. D-8	H		HCl
Ex. D-9	H		HCl
Ex. D-10	H		HCl

Tabela 2-2

Composto No.	R1	R3	Sal
Ex. D-11	H		HCl
Ex. D-12	H		HCl
Ex. D-13	H		
Ex. D-14	H		
Ex. D-15	H		
Ex. D-16			
Ex. D-17			

Teste 1: Teste de Estabilidade de Solução

[00377] Compostos Inventivos (I) foram testados quanto a sua estabilidade em soluções estimulando os fluidos digestivos do intestino delgado e gástrico identificados abaixo.

[00378] Os resíduos percentuais dos Compostos Inventivos (I) em uma solução de ácido clorídrico (pH 1,2) e 20 de mM de tampão de fosfato (pH 6,5) foram medidos de acordo com o seguinte método de teste.

[00379] Um composto-teste foi dissolvido em uma solução de ácido

clorídrico (pH 1,2) contendo ácido clorídrico e cloreto de sódio ou um tampão de fosfato de 20 mM (pH 6,5) contendo hidrogenfosfato de dissódio, di-hidrogenfosfato de sódio e cloreto de sódio para preparar uma solução com uma concentração de cerca de 50 µg/mL (próximo da solubilidade se não dissolvido). A solução foi incubada a 37°C por uma hora e a concentração do composto antes e depois da incubação foi quantificada por cromatografia líquida de alto desempenho para calcular o resíduo percentual do composto.

[00380] Os resíduos percentuais dos compostos representativos na solução de ácido clorídrico (pH 1,2) e o tampão de fosfato de 20 mM (pH 6,5) são mostrados na seguinte Tabela 3.

Tabela 3

Composto Nº	Resíduo percentual dos compostos (%)	
	pH 1,2	pH 6,5
Ex. A-1	100	99
Ex. A-2	101	101
Ex. A-3	100	100
Ex. A-4	99	98
Ex. A-7	100	99
Ex. A-8	100	101
Ex. A-10	100	97
Ex. A-13	93	93
Ex. A-14	95	97
Ex. A-15	102	101
Ex. A-16	99	98
Ex. A-17	99	97
Ex. D-1	103	102
Ex. D-2	100	103
Ex. D-3	100	102
Ex. D-4	101	100
Ex. D-6	101	101
Ex. D-7	99	102

[00381] Como demonstrado acima, Compostos Inventivos foram altamente estáveis nas soluções estimulando os fluidos digestivos do intestino delgado e gástrico, desse modo, poderia ser assumido que eles existiriam como uma forma de profármaco estável no trato digestivo.

Teste 2: Teste para Geração de Composto (IV) em Microssomos Hepáticos

[00382] Um teste para determinar a geração percentual do Composto (IV) nos microssomos hepáticos humanos e de macaco foi conduzido para Compostos Inventivos (I) de acordo com o seguinte método. Como um controle para comparação, uma forma de éster etílico do Composto (IV) (Exemplo de Referência 1) foi usado.

[00383] Um composto teste foi incubado ($37^{\circ}\text{C} \times 15\text{ min}$) em um tampão de fosfato de 0,250 M (pH 7,4) contendo 69 mM de KCl, juntamente com uma fração de microssomo hepático humano (Ms) (Xenotech/H630B/lot, 0810472) ou uma fração de Ms de macaco (BD Biosciences/452413/lot, 94518) na presença de um sistema de geração de NADPH (0,16 mM de NADP+, 2,4 mM de MgCl₂, 1,5 mM de glicose-6-fosfato). As concentrações finais do composto-teste e proteína de Ms hepática foram ajustadas em 3 µM e 1 mg de proteína/mL, respectivamente. À mistura reacional incubada, 2 volumes de DMSO foram adicionados, seguido por agitação e centrifugação em 3000 rpm ($4^{\circ}\text{C} \times 10\text{ min}$). O sobrenadante resultante foi submetido à análise por um sistema de espectrometria de massa de cromatografia líquida tandem (LC-MS/MS). O limite de quantificação inferior foi 0,3 µM igualmente para o composto teste e Composto (IV).

[00384] Os dados para geração percentual do Composto (IV) nos microssomos hepáticos humanos e de macaco são mostrados na Tabela 4 seguinte com respeito a compostos representativos.

Tabela 4

Composto N°	Geração percentual (%) do composto (IV) em microssomos hepáticos	
	Humano	Macaco
Ex. A-1	100	90
Ex. A-2	100	82
Ex. A-3	101	78
Ex. A-4	94	72
Ex. A-5	72	NT
Ex. A-6	90	NT
Ex. A-7	19	NT
Ex. A-8	36	38
Ex. A-9	56	NT
Ex. A-10	69	97
Ex. A-11	93	NT
Ex. A-12	94	NT
Ex. A-13	86	75
Ex. A-14	51	NT
Ex. A-15	22	NT
Ex. A-16	29	46
Ex. A-17	86	80
Ex. A-18	84	NT
Ex. A-18-4	NT	75
Ex. A-19	87	NT
Ex. A-21	87	93
Ref. Ex. 1	<10	NT

NT: Não Testado

[00385] O composto do Exemplo de Referência 1 foi convertido pelo microssomo hepático humano a Composto (IV) em um nível muito baixo, aproximadamente 100% permanecendo inalterado (Exemplo de Referência 1). Por outro lado, Compostos Inventivos foram convertidos a Composto (IV) em níveis altos e a conversão procedeu nos microssomos hepáticos humanos e de macaco, desse modo, permitindo su-

posição da conversão dos profármacos ao seu composto de origem.

Teste 3: Teste para Geração de Composto (IV) em Soros

[00386] Um teste para determinar a geração percentual do Composto (IV) em soros humanos e de macaco foi conduzido por Compostos Inventivos (I) de acordo com o seguinte método. Como um controle para comparação, uma forma de éster etílico do Composto (IV) (Exemplo de Referência 1) foi usada.

[00387] Um composto-teste foi adicionado a soro humano ou de macaco para produzir uma concentração de 3 µM e a mistura foi incubado a 37°C durante um período especificado de tempo. Subsequentemente, a 50 µL de cada amostra incubada, 200 µL de uma mistura de acetonitrila líquida/metanol contendo uma substância de padrão interno foi adicionado, seguido por agitação e centrifugação (4°C × 10 min). O sobrenadante resultante foi submetido a análise de LC-MS/MS. O limite inferior de quantificação foi 0,03 µM para o composto-teste e Composto (IV).

[00388] Os dados para geração percentual do Composto (IV) nos soros humanos e de macaco são mostrados na Tabela 5 seguinte com respeito a compostos representativos.

Tabela 5

Geração percentual (%) do Composto (IV) em microssomos hepáticos		
Composto Nº	Humano	Macaco
Ex. A-16	75	80
Ex. A-17	37	NT
Ref. Ex. 1	<5	NT

NT: Não Testado

[00389] O composto do Exemplo de Referência 1 foi convertido pelo soro humano a Composto (IV) em um nível muito baixo. Por outro lado, Compostos Inventivos foram convertidos a Composto (IV) em níveis altos e a conversão procedeu nos soros humano e de macaco,

desse modo permitindo suposição da conversão do profármacos ao seu composto de origem.

Teste 4: Teste para Determinar a Geração Percentual do Composto (IV) em Intestino Delgado Humano S9

[00390] Um teste para determinar a geração percentual do Composto (IV) em intestino humano S9 foi conduzido para Compostos Inventivos (I) de acordo com o seguinte método.

[00391] Compostos inventivos foram incubados ($37^{\circ}\text{C} \times 1\text{ hr}$) em um tampão de fosfato de 0,1 M (pH 7,4) juntamente com uma fração do intestino humano S9 (Xenotech, LLC/CP710571/Lot, 710571) na presença de Mg^{2+} (5 mM), Ca^{2+} (5 mM) e Zn^{2+} (0,1 mM). As concentrações finais de cada Composto Inventivo e a proteína S9 do intestino delgado foram ajustadas em 3 μM e 1 mg de proteína/mL, respectivamente. À mistura reacional incubada, foram adicionados 3 volumes de DMSO, seguido por agitação e centrifugação em 3000 rpm ($4^{\circ}\text{C} \times 10\text{ min}$). O sobrenadante resultante foi submetido à análise por um sistema de espectrometria de massa de cromatografia líquida tandem (LC-MS/MS). O limite inferior de quantificação foi 0,3 μM para ambos os Compostos Inventivos (I) e Compostos (IV).

[00392] O sistema de LC-MS/MS usado na medida foi equipado com Amida WatersXBridge (3,5 μm , 50 mm \times 4,6 mm de RG), Waters Atlantis T3 (3 μm , 50 mm \times 46 mm de RG), ou Shimadzu Shim-pack XR-ODS (2,2 μm , 30 mm \times 3,0 mm de RG) como uma coluna de separação. A fase móvel foi uma solução de ácido fórmico/acetonitrila de 0,1% ou uma solução de ácido fórmico/metanol de 0,1% (taxa de fluxo: 0,7-1,3 mL/min) e o analisado foi eluído de uma maneira de gradiente linear. Detecção de MS/MS dos Compostos Inventivos (I) e Compostos (IV) foi realizada usando um sistema API4000 ou Triple quad 5500 com interface TurbolonSpray (ambos sendo produtos de AB SCIEX) em um modo de detecção de íon positivo ou negativo.

[00393] A geração percentual do Composto (IV) em intestino delgado humano S9 é mostrada na Tabela 6 seguinte com respeito a Compostos Inventivos.

Tabela 6

Compostos N	Geração percentual (%) do Composto IV em intestino delgado S9
Ex. D-1	20,9
Ex. D-2	17,8
Ex. D-3	<10
Ex. D-4	<10
Ex. D-5	25,9
Ex. D-6	<10
Ex. D-7	11,7
Ex. D-8	11,7
Ex. D-9	<10
Ex. D-10	<10
Ex. D-11	<10

[00394] Como verificado, conversão dos Compostos Inventivos testados (I) a Composto (IV) procedeu em intestino delgado humano S9.

Teste 5: Medida de Concentrações de Plasma de Composto (IV) em Macaco

[00395] Um teste para medir a concentração de plasma do Composto (IV) em administração oral do Composto (IV) e Compostos Inventivos (I) foi conduzido de acordo com o seguinte método.

[00396] Composto (IV) ou Compostos Inventivos (I) foi oralmente administrado a macacos cinomolgos machos (condição de alimentação) em uma dose de 4,92 mol/kg (veículo: 0,5% de solução de metil celulose (MC); administrada em uma dose de 5 mL/kg).

[00397] Duas e 4 horas depois da administração oral, aproximadamente 0,7 mL de sangue foi levado da veia cefálica (anticoagulante: EDTA-2K). O plasma recuperado por centrifugação (3000 rpm, 4°C × 10 min) foi armazenado congelado a -80°C até uso para análise. No

caso de análise, 50 µL da amostra de plasma foi descongelado sob resfriamento com gelo, e depois de adicionar 200 µL de uma mistura de acetonitrila líquida/metanol contendo uma substância de padrão interno, a mistura resultante foi agitada e centrifugada (4°C × 10 minutos); o sobrenadante resultante foi submetido a análise de LC-MS/MS. Os limites inferiores de quantificação dos Compostos Inventivos (I) e Compostos (IV) foram 1 ng/mL e 3 ng/mL, respectivamente.

[00398] Os dados para a concentração de plasma do Composto (IV) depois da administração oral dos compostos representativos são mostrados na seguinte Tabela 7.

Tabela 7

Concentração (ng/mL) do Composto IV em plasma de macaco		
Composto Nº	Depois de 2 hrs.	Depois de 4 hrs.
Composto IV	8,15	18,8
Ex. A-1	197	270
Ex. A-2	305	302
Ex. A-3	277	271
Ex. A-10	94,9	119
Ex. A-16	55,4	52,0
Ex. A-18-4	309	412
Ex. A-21	364	387
Ex. D-1	141	128

[00399] Como mostrado no anterior, os Compostos Inventivos oralmente administrados (I) registraram melhorias excelentes na concentração de plasma de Composto (IV) sobre o Composto oralmente administrado (IV).

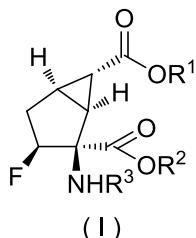
APLICABILIDADE INDUSTRIAL

[00400] Foi revelado que Compostos Inventivos são muito úteis como profármacos do Composto (IV) que têm uma ação forte em receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2. Consequentemente, Compostos Inventivos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos

mesmos que podem ser usados como agentes para tratamento ou prevenção de condições que são controladas por agonista de receptor de glutamato metabotrópico do grupo 2s, tal como esquizofrenia, transtorno de ansiedade e suas condições relacionadas, depressão, transtorno bipolar, epilepsia e outras condições neuropsiquiátricas, e dependência de fármaco, distúrbios cognitivos, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Parkinson, distúrbios do movimento associados com rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiência cerebral, distúrbios da medula espinhal, cefalopatia e outras condições neurológicas.

REIVINDICAÇÕES

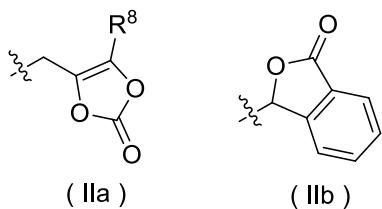
1. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I):



[Fórmula 1]

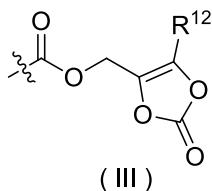
[em que

R^1 e R^2 , que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada qual um átomo de hidrogênio, fórmula $-(\text{CR}^4\text{R}^{4'})-\text{O-CO-R}^5$ ou $-(\text{CR}^6\text{R}^{6'})-\text{O-CO-O-R}^7$, ou a seguinte fórmula (IIa) ou (IIb):



[Fórmula 2]

R^3 é um átomo de hidrogênio, fórmula $-CO-O-(CR^9R^{9'})-O-CO-R^{10}$ ou $-CO-O-(CR^9R^{9'})-O-CO-O-R^{11}$, ou a seguinte fórmula (III):



[Fórmula 3]

em que

R^4 e $R^{4'}$, que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada qual um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila;

R^5 é um grupo C_{1-10} alquila, um grupo adamantila (o grupo adamantila sendo substituído ou não substituído com um a três grupos C_{1-6} alquila), ou um grupo fenila;

R^6 e $R^{6'}$, que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada qual um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila;

R^7 é um grupo C_{1-10} alquila, um grupo C_{3-8} cicloalquila (o grupo C_{3-8} cicloalquila sendo substituído ou não substituído com um a três grupos C_{1-6} alquila) ou um grupo adamantila;

R^8 é um grupo C_{1-6} alquila;

R^9 e $R^{9'}$, que podem ser os mesmos ou diferentes, são cada qual um átomo de hidrogênio ou um grupo C_{1-6} alquila;

R^{10} é um grupo C_{1-10} alquila;

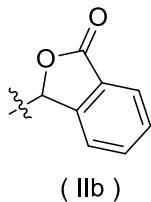
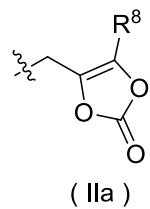
R^{11} é um grupo C_{3-8} cicloalquila; e

R^{12} é um grupo C_{1-6} alquila;

contanto que um composto no qual R^1 , R^2 e R^3 são, cada qual, um átomo de hidrogênio, é excluído ou
um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que, na fórmula (I), R^3 é um átomo de hidrogênio ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que, na fórmula (I), R^1 é de fórmula $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ (em que R^4 , $R^{4'}$ e R^5 são como definidos na reivindicação 1) ou $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ (em que R^6 , $R^{6'}$ e R^7 são como definidos na reivindicação 1), ou a seguinte fórmula (IIa) ou (IIb):



[Fórmula 4]

em que R^8 é como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado

pelo fato de que, na fórmula (I), R¹ é de fórmula -(CR⁴R^{4'})-O-CO-R⁵ (em que R⁴, R^{4'} e R⁵ são como definidos na reivindicação 1) ou -(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷ (em que R⁶, R^{6'} e R⁷ são como definidos na reivindicação 1), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que, na fórmula (I), R¹ é de fórmula -(CR⁴R^{4'})-O-CO-R⁵ ou -(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷, em que R⁵ é um grupo adamantila (o grupo adamantila sendo substituído ou não substituído com um a três grupos metila); R⁷ é um grupo C₃₋₈ cicloalquila substituído com um a três grupos C₁₋₆ alquila ou é um grupo adamantila; e R⁴, R^{4'}, R⁶ e R^{6'} são como definidos na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado pelo fato de que, na fórmula (I), R² é um átomo de hidrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dos seguintes, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos:

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((adamantana-1-carbonil)oxi)metoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantana-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

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

((((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)metoxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(1-((3,5-dimetiladamantana-1-carbonil)oxi)

etoxi)carbonil-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((octanoiloxi)metoxi)carbonil)

biciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-(((benzoiloxi)metoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

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

carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

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

carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-(((4,4-dimetilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((((adamantan-1-iloxy)carbonil)oxi)metoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-(((adamantan-1-iloxy)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

Éster do ácido 6-(3-ftalidil) (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-

fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2,6-dicarboxilico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-(metilthio)butanamide)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2,6-dicarboxilico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-aminopropanamide)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2,6-dicarboxilico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-aminoacetamide)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2,6-dicarboxilico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilbutanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2,6-dicarboxilico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-diaminohexanamida)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2,6-dicarboxilico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-4-metilpentanamide)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2,6-dicarboxilico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((S)-2-aminopropanamide)propanamide)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2,6-dicarboxilico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-amino-3-phenilpropanamide)-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2,6-dicarboxilico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((R)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico,

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((adamantana-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico, e

Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((adamantana-1-

carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é o Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((adamantana-1-carbonil)oxi)metoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é o Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((adamantana-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil-2-amino-3-fluorobiclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é o Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-((1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é o Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-6-((1-((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-3-fluorobiclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é o Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é o Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-2-amino-3-fluoro-6-(((R)-1-((((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi)carbonil)oxi)etoxi)carbonil)biclo[3.1.0]hexana-2-

carboxílico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é o Ácido (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((adamantana-1-carbonil)oxi)etoxi)carbonil)-2-amino-3-fluorobiciclo[3.1.0]hexana-2-carboxílico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Fármaco, caracterizado pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Fármaco, caracterizado pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para prevenção ou tratamento de doenças selecionadas a partir do grupo consistindo em esquizofrenia, transtorno de ansiedade e suas doenças relacionadas, depressão, transtorno bipolar, epilepsia, transtornos do desenvolvimento, transtornos do sono e outras doenças neuropsiquiátricas, e dependência de fármaco, distúrbios cognitivos, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Parkinson, distúrbios do movimento associados com rigidez muscular, isquemia cerebral, insuficiência cerebral, distúrbios da medula espinhal, cefalopatia e outras doenças neurológicas.

17. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um fármaco para prevenção ou tratamento de doenças selecionadas a partir do grupo consistindo em esquizofrenia, transtorno de ansiedade e suas doenças relacionadas, depressão, transtorno bipolar, epilepsia, transtornos do desenvolvimento, transtornos do sono e outras doenças neuropsiquiátricas, e dependência de fármaco, distúrbios cognitivos, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, doença de Parkinson, distúrbios do movimento associados com rigidez

muscular, isquemia cerebral, insuficiência cerebral, distúrbios da medula espinhal, cefalopatia e outras doenças neurológicas.