



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 224**

51 Int. Cl.:

C07C 51/373 (2006.01)

C07C 62/26 (2006.01)

C07D 235/02 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

C07C 65/40 (2006.01)

C07C 69/757 (2006.01)

C07D 339/06 (2006.01)

C07D 495/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00904066 .8**

96 Fecha de presentación : **21.02.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1164121**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2001**

54 Título: **Derivados novedosos de ácido carboxílico y procedimiento de producción de los mismos.**

30 Prioridad: **25.03.1999 JP 11-82608**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73 Titular/es: **TAISHO PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
24-1 Takata 3-chome
Toshima-ku, Tokyo 170-8633, JP

72 Inventor/es: **Nakazato, Atsuro;**
Kumagai, Toshihito;
Sakagami, Kazunari y
Tomisawa, Kazuyuki

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 315 224 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados novedosos de ácido carboxílico y procedimiento de producción de los mismos.

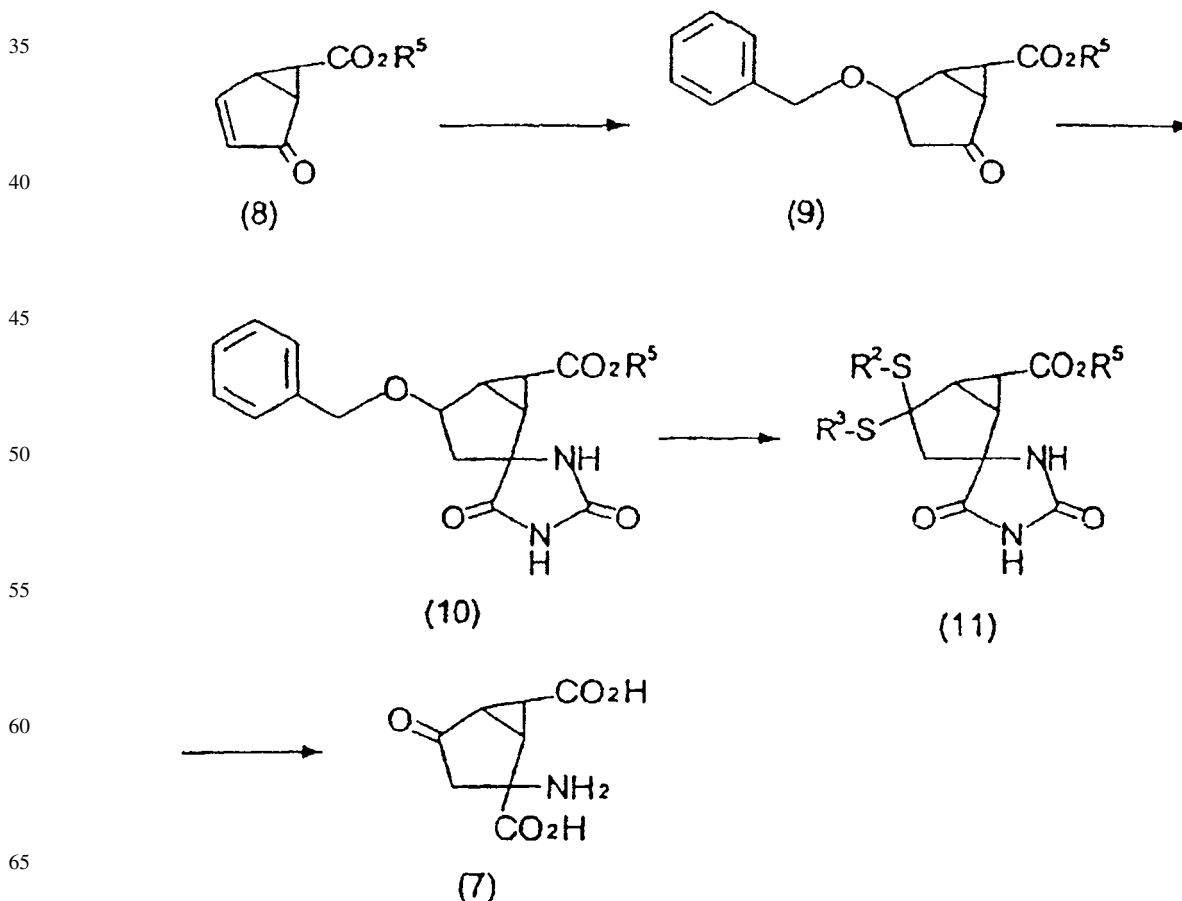
5 **Campo de tecnología**

La presente invención se refiere a derivados del ácido 2-oxobicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico y a un procedimiento para su producción.

10 **Antecedentes de la técnica**

Los receptores metabotrópicos de glutamato, que corresponden a un tipo de receptores de glutamato, se clasifican farmacológicamente en tres grupos. De estos, aquellos en el grupo 2 (mGluR2/mGluR3) se unen con la adenilciclasa e inhiben la acumulación de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) estimulada por Forskolina (Trends Pharmacol. Sci., 14, 13 (1993)), y por esta razón, se sugiere que los compuestos que actúan sobre los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2 tienen efectos de tratamiento y efectos de prevención de trastornos psiquiátricos tales como, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad y sus enfermedades asociadas, depresión, trastorno bipolar y epilepsia; y sobre enfermedades neurológicas tales como dependencia de fármacos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, disquinesia asociada con rigidez muscular, isquemia cerebral, fallo cerebral, mielopatía y trauma craneal.

Los presentes inventores han descubierto que el ácido 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (7) es uno de los compuestos útiles que actúan sobre los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2 (Solicitud de Patente Japonesa nº Hei 10-246344). En la memoria descriptiva de la Solicitud de Patente Japonesa nº Hei 10-246344 se propone, como un procedimiento de preparación del mismo, un procedimiento de síntesis como el que se describe a continuación. El procedimiento de síntesis comprende las etapas de adición de alcohol bencílico a un derivado enona (8) para generar un compuesto benciloxi (9), sometiendo posteriormente el compuesto (9) a una reacción con hidantoína para generar un derivado hidantoína (10), sometiendo posteriormente al derivado (10) a reacciones de debencilación, oxidación y tioquelación para generar un derivado hidantoína-tiocetal (11), seguido por hidrólisis (en los esquemas de reacción descritos a continuación, R², R³ y R³ son idénticos o diferentes, representando cada uno de ellos un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, con la condición de que R² y R³ juntos podrían representar -(CH₂)_n- (en la que n representa 2 ó 3)).

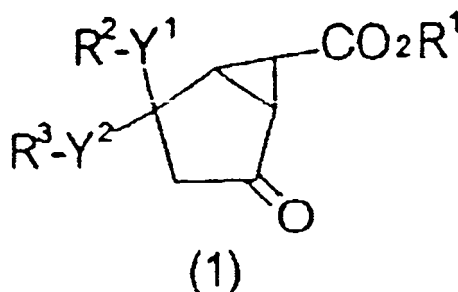


Revelación de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos intermedios que sean útiles para la síntesis eficiente de ácido 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico, que actúa sobre los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2, que tienen efectos de tratamiento y efectos de prevención de trastornos psiquiátricos tales como esquizofrenia, ansiedad y sus enfermedades asociadas, depresión, trastorno bipolar y epilepsia; y sobre trastornos neurológicos tales como dependencia de fármacos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, disquinesia asociada con rigidez muscular, isquemia cerebral, fallo cerebral, mielopatía y trauma craneal, y a un procedimiento para su producción.

Como resultado de una perseverante investigación, los presentes inventores han descubierto que un derivado del ácido 2-oxobicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (1), que se podría sintetizar usando, como material de partida, 4-hidroxi-2-ciclopentenona, o el compuesto del mismo protegido en el grupo hidroxilo, que se deriva fácilmente a partir del alcohol furfúrico, es útil para una síntesis eficiente del ácido 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico (7), y completa la presente invención.

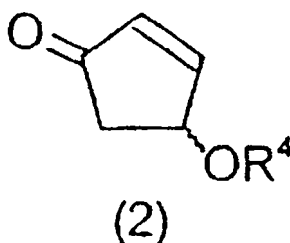
Esto es, una forma de la presente invención corresponde a un derivado del ácido 2-oxobicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico representado por la fórmula (1)



[en la que, R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₆, un grupo arilo, un grupo alquilo C₁-C₆ arilo, un grupo alquilo C₁-C₆ alcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ alquiltio C₁-C₆, un grupo mercaptoalquilo C₁-C₆, un grupo tetrahydrofuranilo o un grupo tetrahidropiranilo; R² y R³ son idénticos o diferentes, y cada uno de ellos representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₆, un grupo arilo, o un grupo alquilo C₁-C₆ arilo, o alternativamente, R² y R³ juntos representan -(CH₂)_n- (en el que n representa 2 ó 3); e Y¹ e Y² son idénticos o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno].

Además, otra forma de la presente invención corresponde a un procedimiento para producir un derivado del ácido 2-oxobicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (1), que comprende las etapas de:

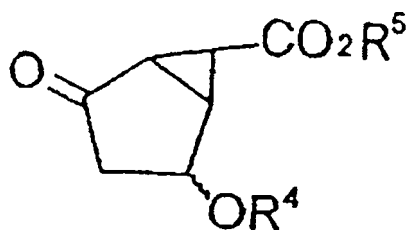
hacer reaccionar un derivado ciclopentenona representado por la fórmula (2)



[en la que, R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector del grupo hidroxilo]

con un iluro de sulfonio representado por Me₂S=CHCO₂R⁵ [en la que, R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₆, un grupo arilo, un grupo alquilo C₁-C₆ arilo, un grupo alquilo C₁-C₆ alcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ alquiltio C₁-C₆, un grupo mercaptoalquilo C₁-C₆, un grupo tetrahydrofuranilo o un grupo tetrahidropiranilo, o alternativamente, con una sal de sulfonio representada por Me₂S⁺CH₂CO₂R⁵. X⁻ [en la que, R⁵ es como se describe anteriormente y X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo]

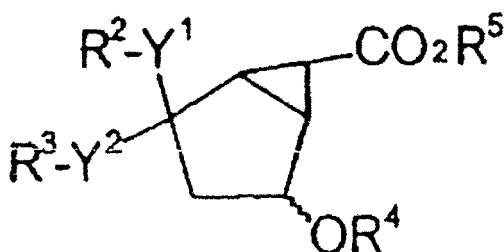
para generar un compuesto biciclo representado por la fórmula (3)



(3)

[en la que, R^4 y R^5 son como que se describe anteriormente];

proteger el grupo carbonilo de dicho compuesto biciclo para generar un derivado representado por la fórmula (4)

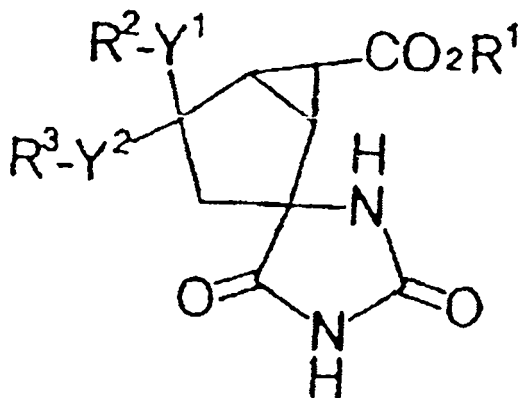


(4)

[en la que, R^2 y R^3 son idénticos o diferentes y cada uno de ellos representa un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo arilo, un grupo alquilo C_1-C_6 arilo, o alternativamente, R^2 y R^3 juntos representan $-(CH_2)_n-$ (en el que n representa 2 ó 3); Y^1 e Y^2 son idénticos o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno; y R^4 y R^5 son como se describe anteriormente]; y

oxidación de dicho derivado, en el que R^4 representa un átomo de hidrógeno, con la condición de que en el caso que R^4 de dicho derivado represente un grupo distinto de un átomo de hidrógeno, el grupo R^4 se convierte en un átomo de hidrógeno con anterioridad.

Además, otra forma de la presente invención corresponde a un derivado del ácido biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico, que se podría derivan a partir del derivado del ácido carboxílico (1), representado por la fórmula (5)



(5)

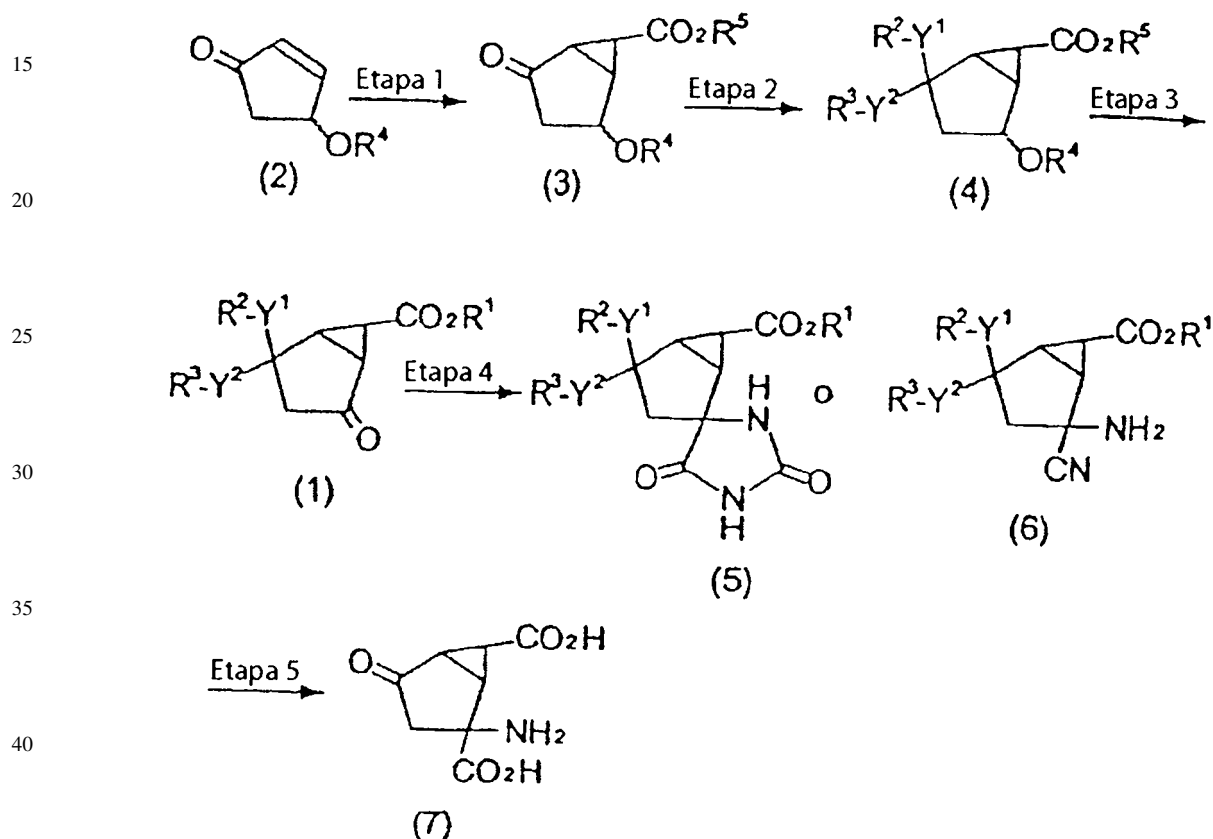
ES 2 315 224 T3

- [en la que, R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo arilo, un grupo alquilo C_1-C_6 arilo, un grupo alquilo C_1-C_6 alcoxi C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 alquiltio C_1-C_6 , un grupo mercaptoalquilo C_1-C_6 , un grupo tetrahidrofurano o un grupo tetrahidropirano; R^2 y R^3 son idénticos o diferentes, y cada uno de ellos representa un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo arilo, un grupo alquilo C_1-C_6 arilo, o alternativamente, R^2 y R^3 juntos representan $-(CH_2)_n-$ (en el que n representa 2 ó 3); e Y^1 e Y^2 son idénticos o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno].
- Los términos usados en la presente invención se definen en los siguientes. En la presente invención, " C_n-C_m " significa que el grupo siguiente, el " C_n-C_m " tiene de n a m átomos de carbono.
- El grupo alquilo C_1-C_6 significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los ejemplos del cual incluyen, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, y similares.
- El grupo cicloalquilo C_3-C_6 significa un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, los ejemplos del cual incluyen, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, o similar.
- El grupo alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 significa un grupo que tiene una estructura combinada de un grupo cicloalquilo C_3-C_6 y un grupo alquilo C_1-C_6 , los ejemplos del cual incluyen, por ejemplo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo, y similar.
- El grupo arilo significa un grupo fenilo, un grupo naftilo, o similar, y se prefiere un grupo fenilo. El grupo alquilo C_1-C_6 arilo significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sustituidos con, al menos, un grupo arilo y, preferentemente, un grupo fenilo. Los ejemplos del mismo incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo difenilmetilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 2-feniletilo, y similar.
- El grupo alquilo C_1-C_6 alcoxi C_1-C_6 significa un grupo que tiene una estructura combinada de un grupo alcoxi C_1-C_6 y grupo alquilo C_1-C_6 . El grupo alcoxi C_1-C_6 significa un grupo alcoxi que tiene una cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los ejemplos de los cuales incluye, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, o similar. Por tanto, los ejemplos de los grupos alquilo C_1-C_6 alcoxi C_1-C_6 incluyen un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo etoxietilo, un grupo propoxietilo, un grupo isopropoxietilo, un grupo butoxietilo, un grupo isobutoxietilo, un grupo pentiloxietilo, un grupo isopentiloxietilo, y similar.
- El grupo hidroxialquilo C_1-C_6 significa un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con, al menos, un grupo hidroxilo. Por tanto, los ejemplos del grupo hidroxialquilo C_1-C_6 incluyen, por ejemplo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2,3-dihidroxipropilo, y similar.
- El grupo alquilo C_1-C_6 alquiltio C_1-C_6 significa un grupo que tiene una estructura combinada de un grupo alquiltio C_1-C_6 y un grupo alquilo C_1-C_6 . El grupo alquiltio C_1-C_6 significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, ejemplos de los cuales incluyen, por ejemplo, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo t-butiltio, un grupo pentitio, un grupo isopentitio, y similar. Por tanto, los ejemplos de un grupo alquilo C_1-C_6 alquiltio C_1-C_6 incluyen un grupo metiltiometilo, un grupo 2-metiltioetilo y similar.
- El grupo mercaptoalquilo C_1-C_6 significa un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con, al menos, un grupo mercapto. Por tanto, los ejemplo del grupo mercaptoalquilo C_1-C_6 incluyen un grupo 2-mercaptoetilo, un grupo 3-mercaptopropilo, un grupo 2,3-dimercaptopropilo, y similar.
- En la presente invención, el grupo protector de un grupo hidroxilo incluye los grupos protectores que se usan de forma común, tales como un grupo acilo o un grupo sililo trisustituido, además del grupo alquilo C_1-C_6 , el grupo cicloalquilo C_3-C_6 , el grupo alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , el grupo arilo, el grupo alquilo C_1-C_6 arilo, el grupo alquilo C_1-C_6 alcoxi C_1-C_6 , el grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , el grupo alquilo C_1-C_6 alquiltio C_1-C_6 , el grupo mercaptoalquilo C_1-C_6 , el grupo tetrahidrofurano o el grupo tetrahidropirano, como se describió anteriormente. En esta memoria, el grupo acilo se refiere a un grupo acilo aromático o alifático C_1-C_6 de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos del incluyen, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, y similar. Además, el grupo sililo trisustituido se refiere a un grupo sililo que tiene tres sustituyentes arbitrarios seleccionados entre el grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo. Los ejemplos del mismo incluyen, por ejemplo, un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo tert-butildimetilsililo, un grupo tert-butildifenilsililo, y similar.
- En los compuestos representados por la fórmula (1), en el caso en el que R^2-Y^1- y R^3-Y^2- representen un grupo idéntico, o en el caso en el que Y^1 e Y^2 sean idénticos y R^2 y R^3 juntos representan $-(CH_2)_n-$ (en el que n representa 2 ó 3), tres átomos de carbono asimétricos están presentes en la posición 1, posición 5 y posición 6. Además, en el caso en el que Y^1 o Y^2 , o alternativamente, R^2 y R^3 sean diferentes, cuatro átomos de carbono asimétricos están presentes

en la posición 1, posición 4, posición 5 y posición 6. Por tanto, los compuestos de la presente invención podrían estar presentes como sustancias ópticamente activas, mezclas de enantiómeros tales como cuerpos racémicos o mezclas diastereoméricas. Esto es, los compuestos de la presente invención incluyen todas las sustancias ópticamente activas, las mezclas de enantiómeros tales como cuerpos racémicos, y las mezclas de diastereómeros, de los compuestos representados por la fórmula (1).

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de fórmula (1) según la presente invención se podrían producir según las reacciones descritas a continuación (en los esquemas de reacción siguientes, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 e Y^2 son iguales a los descritos anteriormente).



Etapa 1: Se hace reaccionar un derivado enona (2) (véase la solicitud de Patente Japonesa sin examinar, primera publicación nº Sho 57-62236), producido en una sólo etapa (en el caso en el que R^4 represente un átomo de hidrógeno) o dos etapas (en el caso en el que R^4 represente un grupo distinto de un átomo de hidrógeno) a partir de alcohol furfúrico, con un iluro de sulfonio representado por la fórmula $Me_2S=CHCO_2R^5$ [en la que, R^5 es como se describe anteriormente] que se había preparado anteriormente, en un disolvente inerte, o alternativamente, con una sal de sulfonio representada por la fórmula $Me_2S^+CH_2CO_2R^5 \cdot X^-$ [en la que, R^5 es como se describe anteriormente; y X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo] en presencia de una base en un disolvente inerte para generar un compuesto biciclo (3).

Como el disolvente inerte se podrían utilizar, por ejemplo, los disolventes de tipo hidrocarburo tales como benceno, tolueno y hexano; los disolventes de tipo halógeno tales como cloroformo y diclorometano; los disolventes de tipo éter tales como tetrahidrofurano y éter dietílico; acetonitrilo; una mezcla de estos disolventes; y similar. Además, como la base se podrían utilizar, por ejemplo, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, piridina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno; o bases inorgánicas tales como carbonato potásico o hidróxido sódico. Es preferible que la presente reacción se lleve a cabo a una temperatura de 0 a 30°C. Además, es preferible que la reacción continúe de 12 horas a 3 días, en el caso en el que se utilice el iluro de sulfonio representado por la fórmula $Me_2S=CHCO_2R^5$.

Etapa 2: El resto del grupo carbonilo del compuesto biciclo (3) está protegido según un procedimiento común, como el descrito en *Protecting Groups in Organic Synthesis* (escrito por Theodora W. Greene, John Wiley & Sons Inc.) para generar un derivado (4). Como la forma protectora para el grupo carbonilo, se podría utilizar una forma protectora cíclica o acíclica común tal como, por ejemplo, dimetil cetal, dietil cetal, 1,3-dioxano, 1,3-dioxorano, S,S'-dimetil cetal, 1,3-diatina, 1,3-ditiorano, 1,3-oxatiorano, oxazolidina, N-metiloxazolidina, o similar.

En el caso en el que R^4 sea un grupo protector, tal como un grupo protector de tipo sililo, que se puede sustituir fácilmente con un átomo de hidrógeno en presencia de un ácido de Lewis, a la vez que se lleva a cabo la protección para el resto del grupo carbonilo en presencia de un ácido de Lewis, tal como un complejo de éter dietílico trifluoruro de boro, el grupo protector del grupo hidroxilo se desprotege para generar $R^4 = H$.

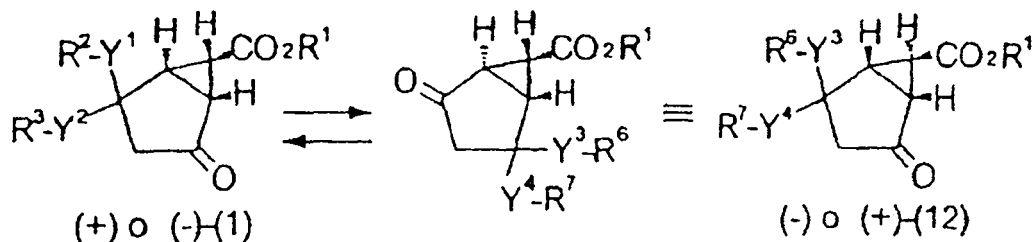
5 Etapa 3: En el caso en el que R^4 sea distinto de un átomo de hidrógeno en el derivado (4), el grupo protector R^4 del grupo hidroxilo se desprotege para generar $R^4 = H$, seguido por oxidación para derivar un derivado del ácido (\pm)-2-oxobicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (1), que es el compuesto de la presente invención. En esta memoria, la desprotección de grupo protector R^4 de grupo hidroxilo, por ejemplo, en el caso en el que R^4 sea un grupo protector de tipo acilo, se puede llevar a cabo en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato potásico o hidróxido sódico, en disolventes de tipo alcohol tales como metanol o etanol, cetonas tales como acetona o metil etil cetona, disolvente de tipo éter tales como tetrahidrofurano, agua, o una mezcla de estos disolventes orgánicos y agua. Además, por ejemplo, en el caso en el que R^4 sea un grupo bencilo, la desprotección del mismo se puede llevar a cabo mediante, por ejemplo, hidrogenación utilizando paladio como catalizador, reducción de Birch, o similar. Además, por ejemplo, en el caso en el que R^4 sea un grupo protector de tipo sililo, la desprotección del mismo se puede llevar a cabo usando un agente de desililación tal como fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (véase Protecting Groups in Organic Synthesis (escrito por Theodora W. Greene, John Wiley & Sons Inc.)).

En esta memoria, el término oxidación se refiere a oxidantes que reaccionan tales como oxidantes de tipo cromo, representados por un reactivo de oxidación de Jones, reactivo de oxidación de Collins, clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), o similar; oxidantes de tipo manganeso tales como permanganato potásico o dióxido de manganeso; oxidantes de tipo dimetilsulfóxido que utilizan, por ejemplo, cloruro de oxalilo, anhídrido acético, pentaóxido de difósforo, trióxido de azufre, piridina, o similar, como agentes activadores; que utilizan oxidación por oxígeno, por ejemplo, paladio, platino, o similar, como un catalizador; oxidantes de tipo cerio tales como diamonio nitrato de cerio o sulfato de cerio; oxidantes de tipo rutenio tales como perrutenato de tetrapropilamonio u óxido de rutenio; oxidantes tales como un reactivo de Dess-Martin (véase Oxidations in Organic Chemistry, American Chemical Society, Washington, DC, 1990, escrito por Milos Hudlicky); y similares, en disolventes inertes tales como éteres, como el tetrahidrofurano o el éter dietílico; hidrocarburos tales como tolueno o benceno; disolventes de tipo halógeno tales como diclorometano o cloroformo; cetonas tales como acetona o etil metil cetona; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; ácido acético; piridina, agua; o una mezcla de estos disolventes.

En esta memoria, en el caso en el que R^1 sea un grupo alquilo inferior o un grupo bencilo, R^1 se puede convertir a un átomo de hidrógeno por hidrólisis de un éster bajo condiciones ácidas o básicas. Además, en el caso en que R^1 sea un grupo bencilo, R^1 se puede convertir a un átomo de hidrógeno por hidrogenación.

Los derivados del ácido carboxílico (1) de configuraciones (\pm) se puede resolver ópticamente en las configuraciones (+) y (-) mediante un procedimiento por HPLC utilizando portadores quirales, tales como derivados de carbamato de celulosa o derivados de carbamato de amilosa. Además, en el caso en el que R^1 sea un átomo de hidrógeno, los derivados del ácido carboxílico (1) de configuraciones (\pm) se pueden resolver ópticamente en configuraciones (+) y (-) usando aminas ópticamente activas, tales como (+) o (-)-1-feniletilamina, (+)- o (-)-fenilglicinol; (+)- o (-)-2-amino-1-butanol, (+)- o (-)-alaninol, brucina, cinconidina, cinconina, quinina, quinidina o deshidroabietilamina, o alternativamente, derivando los derivados amida con aminas primarias y secundarias activas ópticamente.

En los derivados del ácido 2-oxobicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (1), mediante la conversión mutua entre el resto del grupo carbonilo, protegido por la pareja R^2 - Y^1 y R^3 - Y^2 , y el resto del grupo carbonilo no protegido, como se muestra en el esquema descrito a continuación, los derivados del ácido carboxílico (1) de configuración (-) se podrían convertir en los compuestos (12), equivalentes a los derivados (1) de configuración (+) y los derivados del ácido carboxílico (1) de configuración (+) se podrían convertir en los compuestos (12), equivalentes a los derivados (1) de configuración (-). (En las fórmulas siguientes, R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 e Y^2 , son como se describe anteriormente; R^6 y R^7 son grupos iguales a los definidos en R^2 y R^3 ; e Y^3 e Y^4 son grupos iguales a los definidos en Y^1 e Y^2).



Por lo tanto, cada una de las sustancias ópticamente activas (+) y (-) resueltas a partir de las configuraciones (\pm), se pueden utilizar de forma efectiva para la síntesis de sustancias ópticamente activas de los ácidos 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílicos (7). Como se describió anteriormente, los derivados del ácido carboxílico (1) de la presente invención son extremadamente útiles para la síntesis de los ácidos 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílicos (7) ópticamente activos.

Estas conversiones se podrían llevar a cabo de la siguiente manera. Esto es, por ejemplo, en el caso en el que R²-Y¹- y R³-Y²-, que protegen un grupo carbonilo, representen juntos un grupo -SCH₂CH₂S-, a la vez que otro grupo carbonilo que está presente en un estado no protegido, se protege mediante un grupo -OCH₂CH₂O-, el grupo único -SCH₂CH₂S- se desprotege de forma selectiva (véase Protecting Groups in Organic Synthesis (escrito por Theodora W. Greene, John Wiley & Sons Inc.)). Como resultado, el grupo carbonilo que estaba protegido al principio por el grupo -SCH₂CH₂S- entra a un estado no protegido y, por otra parte, el grupo carbonilo que estaba al principio en un estado no protegido, se protege mediante un grupo -OCH₂CH₂O-. Mediante el cambio de la posición de protección de los grupos carbonilo de los derivados del ácido carboxílico ópticamente activos (1), como se ha descrito anteriormente, los derivados del ácido carboxílico (1) se pueden utilizar de forma efectiva.

Los derivados del ácido carboxílico (1) de la presente invención se podrían convertir en los ácidos 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílicos (7), por ejemplo, mediante las siguientes etapas.

Etapas 4: Los derivados del ácido carboxílico (±)-, (+)-, o (-) (1) generan derivados hidantoína (5) o derivados aminocianuro (6) mediante la síntesis de aminoácidos de Strecker (Ann., 75: 27 (1850); y Ann. 91: 349 (1850)), Bucherer-Bergs Reaction (J. Prakt. Chem. 140: 69 (1934)), o los procedimientos modificados del mismo.

Etapas 5: Los derivados hidantoína (5) o los derivados aminocianuro (6) generan los ácidos (±)-, (+)- o (-)-2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílicos (7) por desprotección del resto del grupo carbonilo protegido mediante las parejas de R²-Y¹- y R³-Y²-, e hidrólisis.

En esta memoria, dicha hidrólisis se podría llevar a cabo bajo condiciones ácidas utilizando ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, o bajo condiciones básicas que utilicen bases tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido bórico. Además, con respecto a la desprotección del grupo que protege al resto del grupo carbonilo, las condiciones comunes de desprotección se podrían utilizar de forma apropiada (véase Protecting Groups in Organic Synthesis (escrito por Theodora W. Greene, John Wiley & Sons Inc.)). Además, por ejemplo, en el caso en el que R²-Y¹- y R³-Y²-, juntos representen un grupo -SCH₂CH₂S-, el grupo -SCH₂CH₂S-, se podría retirar al mismo tiempo que la hidrólisis del resto hidantoína o aminocianuro, por ejemplo, utilizando condiciones de hidrólisis ácidas con ácido sulfúrico.

Debido a que los ácidos 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílicos (7) tienen cuatro átomos de carbono asimétricos en la posición 1, posición 2, posición 5 y posición 6, estos podrían existir como sustancias ópticamente activas, dos tipos de mezclas de enantiómeros de cuerpos racémicos, y mezclas diastereoméricas. En esta memoria, dichos diastereómeros se podrían resolver mediante procedimientos comunes tales como una columna de cromatografía usando un gel de sílice, re-cristalización, o similar. Cada diastereómero resuelto se podría resolver en los enantiómeros correspondientes mediante procedimientos de resolución comunes, tales como un procedimiento de resolución que use un agente de resolución quirál básico. En esta memoria, el término agente de resolución quirál básico se refiere a aminas ópticamente activas tales como (+)- o (-)-1-feniletilamina, (+)- o (-)-2-amino-1-butanol, (+) o (-)-alaninol, brucina, cinconidina, cinconina, quinina, quinidina o deshidroabietilamina.

Los ácidos 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílicos (7) obtenidos como se describió anteriormente se podrían utilizar como composiciones farmacéuticas por combinación con, por ejemplo, portadores, diluyentes, excipientes, o similar, en la forma de sales o hidratos farmacéuticamente aceptables. En esta memoria, como ejemplo de sales farmacéuticamente aceptables, se podrían mencionar las sales con ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido fosfórico; las sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico o ácido becenosulfónico; las sales con aminas tales como trimetilamina o metilamina; las sales con iones metálicos tales como ión de sodio, ión de potasio o ión de calcio; o similar.

Ejemplos

A continuación, se describen ejemplos representativos de la presente invención. Sin embargo, se debe entender que la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1

Síntesis de (1SR, 4RS, 5RS, 6SR)-4-tert-butildimetilsililoxi-2-oxobicyclo[3.1.0]-hexano-6-carboxilato de etilo y de (1SR, 4SR, 5RS, 6SR)-4-tert-butildimetilsililoxi-2-oxobicyclo[3.1.0]-hexano-6-carboxilato de etilo

Una disolución de 18 g de 4-tert-butildimetilsililoxi-2-ciclopentenona en tolueno (60 ml) se añadió a una disolución de 13,6 g de (dimetilsulfanilideno)acetato de etilo en tolueno (120 ml), con refrigeración por hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Además, se añadió una disolución de 24,0 g de (dimetilsulfanilideno) acetato de etilo en tolueno (120 ml) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante un día a temperatura ambiente y, posteriormente, se vertió en ácido clorhídrico 1N para separarla en dos fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar el desecante, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Wako gel C200 (producida por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), eluyente: hexano-acetato de etilo = 15:1) para generar 19,0 g de una mezcla

ES 2 315 224 T3

de (1SR, 4RS, 5RS, 6SR)-4-tert-butildimetilsililoxi-2-oxobicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo y (1SR, 4SR, 5RS, 6SR)-4-tert-butildimetilsililoxi-2-oxobicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo.

Los datos espectrales de ¹H-RMN de los compuestos obtenidos se muestran a continuación.

5

¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm); 0,08 (3H X 5/8, s), 0,11 (3H X 3/8, s), 0,90 (9H X 5/8, s), 0,92 (9H X 3/8, s), 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,85 (1H X 5/8, dd, J = 3,5, 2,6 Hz), 1,92 - 2,70 (4H + 1H X 3/8, m), 4,17 (2H X 5/8, q, J = 7,3 Hz), 4,20 (2H X 3/8, q, J = 7,3 Hz), 4,52 (1H X 5/8, d, J = 4,8 Hz), 4,73 (1H X 3/8, m).

10 Ejemplo 2

Síntesis de (1RS, 4RS, 5RS, 6RS)-2,2-etilenditio-4-hidroxibicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo y (1RS, 4SR, 5RS, 6RS)-2,2-etilenditio-4-hidroxibicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo

15 La siguiente reacción se llevó a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió un complejo de éter dietílico trifluoruro de boro en una cantidad de 2,1 ml a una disolución de 16,8 g de una mezcla de (1SR, 4RS, 5RS, 6SR)-4-tert-butildimetilsililoxi-2-oxobicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo y (1SR, 4SR, 5RS, 6SR)-4-tert-butildimetilsililoxi-2-oxobicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo en cloruro de metileno (168 ml) y 5,7 ml de etanoditio a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante dos días y se concentró posteriormente bajo presión reducida. El residuo se separó en dos fases usando una disolución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio y cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar el desecante, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Wako gel C200 (producida por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), eluyente: hexano-acetato de etilo = 4:1 a 2:1) para generar 13,7 g de una mezcla de (1RS, 4RS, 5RS, 6RS)-2,2-etilenditio-4-hidroxibicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo y (1RS, 4SR, 5RS, 6RS)-2,2-etilenditio-4-hidroxibicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo.

Los datos espectrales de ¹H-RMN de los compuestos obtenidos se muestran a continuación.

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm); 1,26 (3H X 5/8, t, J = 7,1 Hz), 1,28 (3H X 3/8, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (1H X 5/8, t, J = 3,1 Hz), 1,70-2,54 (5H + 1H X 3/8, m), 3,28-3,50 (4H, m), 4,13 (2H X 3/8, q, J = 7,1 Hz), 4,14 (2H X 5/8, q, J = 7,1 Hz), 4,36 (1H X 5/8, dd, J = 7,5, 4,8 Hz), 4,64 (1H X 3/8, m).

Ejemplo 3

35 *Síntesis de (1RS, 5RS, 6RS)-4,4-etilenoditio-2-oxobicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo*

A una disolución de 13,1 g de una mezcla de (1RS, 4RS, 5RS, 6RS)-2,2-etilenoditio-4-hidroxibicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo y (1RS, 4SR, 5RS, 6RS)-2,2-etilenoditio-4-hidroxibicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo en dimetilsulfóxido (520 ml), se le añadieron sucesivamente 40,5 g de dicitohexilcarbodiimida, 5,0 ml de piridina y 2,8 ml de ácido trifluoroacético, a 15°C. La mezcla de reacción se agitó durante un día a temperatura ambiente y, posteriormente, los sólidos precipitados se separaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado y el acetato de etilo usado para el lavado, se combinaron y se vertieron en agua, seguido por extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua tres veces y, posteriormente, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar el desecante, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Wako gel C200 (producida por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), eluyente: hexano-acetato de etilo = 5:1) para generar 10,5 g de (1RS, 5RS, 6RS)-4,4-etilenoditio-2-oxobicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo.

Los datos espectrales de ¹H-RMN y SM de los compuestos obtenidos se muestran a continuación.

50 ¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm); 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 3,3, 2,8 Hz), 2,53 (1H, dd, J = 5,5, 2,8 Hz), 2,75 (2H, s), 3,01 (1H, dd, J = 5,5, 3,3 Hz), 3,37-3,53 (4H, m), 4,18 (2H, dq, J = 2,2, 7,1 Hz).

SM (FAB) (Pos.) m/e; 259 (M⁺ + 1).

55 El (1RS, 5RS, 6RS)-4,4-etilenoditio-2-oxobicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo se podría resolver ópticamente en (1R*, 5R*, 6R*)-4,4-etilenoditio-2-oxobicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo (t_R: 7,65 min.) y (1R*, 5R*, 6R*)-4,4-etilenoditio-2-oxobicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo (t_R: 9,17 min.), respectivamente, mediante la utilización de HPLC (CHIRALPAK AD 0,46*25 cm (producido por Daicel Chemical Industries, Ltd.), Eluyente: n-hexano/2-propanol = 3:1, Caudal: 1,0 ml/min., Temperatura: ta. Detector: UV 210 nm).

60

Ejemplo 4

Síntesis de (1RS, 2SR, 5RS, 6RS)-2-espiro-5'-hidantoin-4,4-etilenditiobicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo

65 Una mezcla de 73,2 g de (1RS, 5RS, 6RS)-4,4-etilenoditio-2-oxobicyclo[3.1.0.]-hexano-6-carboxilato de etilo, 68,1 g de carbonato amónico y 20,8 g de cianuro potásico, se agitó en una mezcla de disolventes de 460 ml de etanol y 307 ml de agua durante 3 días a 35°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C y, posteriormente, los sólidos precipitados se recogieron por filtración. Los sólidos obtenidos se agitaron en 1,1 l de una mezcla de disolventes cloro-

ES 2 315 224 T3

formo-metanol (9:1) durante 1,5 horas a 65°C y se enfriaron posteriormente hasta temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se sometieron al mismo procedimiento descrito anteriormente en 100 ml de una mezcla de disolventes cloroformo-metanol (9:1) para generar 35,2 g de (1RS, 2SR, 5RS, 6RS)-2-espiro-5'-hidantoín-4,4-etilenditiobicyclo[3.1.0.]hexano-6-carboxilato de etilo.

Los datos espectrales de ¹H-RMN y SM de los compuestos obtenidos se muestran a continuación.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm); 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,00 (1H, t, J = 3,1 Hz), 2,21 (1H, d, J = 16 Hz), 2,25-2,29 (1H, m, J = 3,1 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 6,2 Hz, 3,1 Hz), 2,60 (1H, d, J = 16 Hz), 3,20-3,42 (4H, m), 4,07 (2H, q, 7,0 Hz), 7,91 (1H, s), 10,70 (1H, s).

SM (Pulverización de iones) (Nega) m/e; 327 (M⁺ - 1).

Ejemplo 5

Síntesis del ácido (+)-(1S, 2S, 5R, 6R)-2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0.]hexano-6-dicarboxílico

(1) Una mezcla de 2,10 g de (1RS, 2SR, 5RS, 6RS)-2-espiro-5'-hidantoín-4,4-etilenditiobicyclo[3.1.0.]hexano-6-carboxilato de etilo y 13 ml de una disolución acuosa 2N de hidróxido sódico se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió ácido clorhídrico concentrado a la mezcla para ajustar el pH de la misma a pH 1,0. Los cristales generados se separaron por filtración y se lavaron con 70 ml de agua, seguido por secado, para generar 1,87 g del ácido (1RS, 2SR, 5RS, 6RS)-2-espiro-5'-hidantoín-4,4-etilenditiobicyclo[3.1.0.]hexano-6-carboxílico.

(2) 1,87 g de ácido (1RS, 2SR, 5RS, 6RS)-2-espiro-5'-hidantoín-4,4-etilenditiobicyclo[3.1.0.]hexano-6-carboxílico y 0,91 g de (R)-(+)-1-feniletilamina se disolvieron en 50 ml de N,N-dimetilformamida y, posteriormente, 1,05 g de 1-hidroxibenzotriazol monohidrato y 1,43 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se añadieron a la mezcla con refrigeración por hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a 1N de ácido clorhídrico y, posteriormente, se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtrar el desecante, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice: MSG40-60A (producida por Dokai Chemical Industries, Ltd.), eluyente: cloroformo-metanol = 40:1 a 25:1) para separar 1,17 g de (1S, 2R, 5S, 6S)-2-espiro-5'-hidantoín-4,4-etilenoditio-N-((R)-1-feniletil)-bicyclo[3.1.0.]hexano-6-carboxiamida (valor R_f 0,54 (TLC: gel de sílice 60 F₂₅₄ (producido por Merck & Co., Inc.), eluyente: cloroformo - metanol = 9:1)) y 1,10 g de (1R, 2S, 5R, 6R)-2-espiro-5'-hidantoín-4,4-etilenoditio-N-((R)-1-feniletil)-bicyclo[3.1.0.]hexano-6-carboxiamida (valor R_f 0,51 (TLC: gel de sílice 60 F₂₅₄ (producido por Merck & Co., Inc.), eluyente: cloroformo - metanol = 9:1)).

(3) En 20 ml de una disolución acuosa del 60% (p/v%) de ácido sulfúrico, se resuspendieron 1,10 g de (1R, 2S, 5R, 6R)-2-espiro-5'-hidantoín-4,4-etilenoditio-N-((R)-1-feniletil)-bicyclo[3.1.0.]hexano-6-carboxiamida, obtenida en el apartado (2) descrito anteriormente. La suspensión se agitó durante 4 días a 145°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y, posteriormente, el pH de la misma se ajustó a pH 7 con una disolución acuosa 5N de hidróxido sódico. Posteriormente, la mezcla de reacción se sometió a una cromatografía de intercambio iónico (resina de intercambio iónico AG1-X8 (Bio-Rad), forma OH⁻, eluyente: agua a 50% tetrahidrofurano-agua a agua a una disolución acuosa del 30% de ácido acético) para generar 0,37 g de cristales. Se añadieron 10 ml de acetona a los cristales y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, los cristales se separaron por filtración y, posteriormente, se lavaron con 5 ml de acetona, 5 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de acetona, seguido por secado para generar 0,30 g del ácido (+)-(1S, 2S, 5R, 6R)-2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0.]hexano-2,6-dicarboxílico.

Los datos espectrales de ¹H-RMN, SM y valores de rotación óptica específica del compuesto obtenido se muestran a continuación.

¹H-RMN (piridina-d₅/D₂O = 1/1) δ (ppm); 2,86 (1H, dd, J = 3,5 Hz, 2,7 Hz), 2,93 (1H, d, J = 18 Hz), 3,00 (1H, dd, J = 5,7, 2,7 Hz), 3,05 (1H, d, J = 18 Hz), 3,30 (1H, dd, J = 5,7 Hz, 3,5 Hz).

SM (FAB) (Nega.) m/e; 198 (M⁺ + 1).

[α]_D³² = + 43,06 (c = 0,20, H₂O).

Aplicabilidad industrial

Los compuestos según la presente invención, derivados del ácido bicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico son útiles como compuestos intermedios para la síntesis de ácidos sustituidos en 4-2-aminobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico que actúan sobre los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo 2, que tienen efectos de tratamiento y efectos de prevención de trastornos psiquiátricos tales como, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad y sus enfermedades asociadas, depresión, trastorno bipolar y epilepsia; y sobre enfermedades neurológicas tales como dependencia de fármacos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, disquinesia asociada con rigidez muscular, isquemia cerebral, fallo cerebral, mielopatía y trauma craneal.

ES 2 315 224 T3

Además, en los casos en los que se utilizan los derivados del ácido 2-oxobicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico como materiales de partida, se pueden producir eficientemente ácidos derivados del ácido 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico y, en particular, se pueden sintetizar sustancias ópticamente activas con buen rendimiento.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

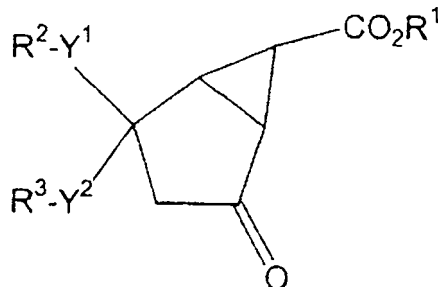
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un derivado del ácido 2-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico representado por la fórmula (1)



(1)

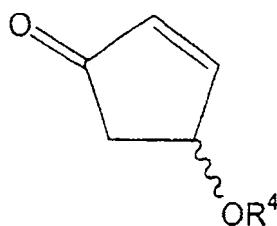
en la que, R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo arilo, un grupo alquilo C_1-C_6 arilo, un grupo alquilo C_1-C_6 alcoxi C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 alquiltio C_1-C_6 , un grupo mercaptoalquilo C_1-C_6 , un grupo tetrahydrofuranilo o un grupo tetrahidropiranilo;

R^2 y R^3 son idénticos o diferentes, y cada uno de ellos representa un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo arilo, o un grupo alquilo C_1-C_6 arilo, o alternativamente, R^2 y R^3 juntos representan $-(CH_2)_n-$ (en el que n representa 2 ó 3);

e Y^1 e Y^2 son idénticos o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno.

2. Un procedimiento para producir un derivado del ácido carboxílico según la Reivindicación 1, que comprende las etapas de:

hacer reaccionar un derivado ciclopentenona representado por la fórmula (2)



(2)

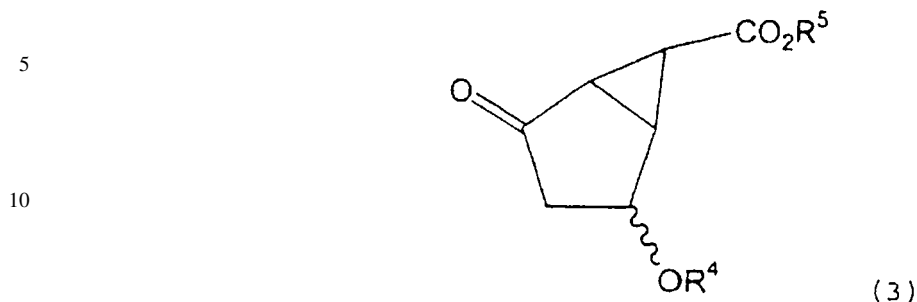
en la que R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector del grupo hidroxilo,

con un iluro de sulfonio representado por la fórmula $Me_2S=CHCO_2R^5$ [en la que, R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo arilo, un grupo alquilo C_1-C_6 arilo, un grupo alquilo C_1-C_6 alcoxi C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 alquiltio C_1-C_6 , un grupo mercaptoalquilo C_1-C_6 , un grupo tetrahydrofuranilo o un grupo tetrahidropiranilo,

o alternativamente, con una sal de sulfonio representada por la fórmula $Me_2S^+CH_2CO_2R^5 \cdot X^-$ [en la que R^5 es como se describe anteriormente; y X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo]

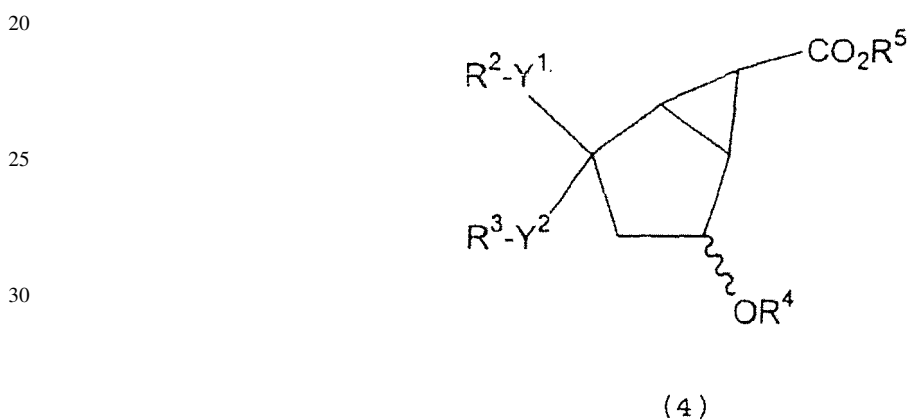
ES 2 315 224 T3

para generar un compuesto biciclo representado por la fórmula (3)



15 en la que R^4 y R^5 son como se describe anteriormente;

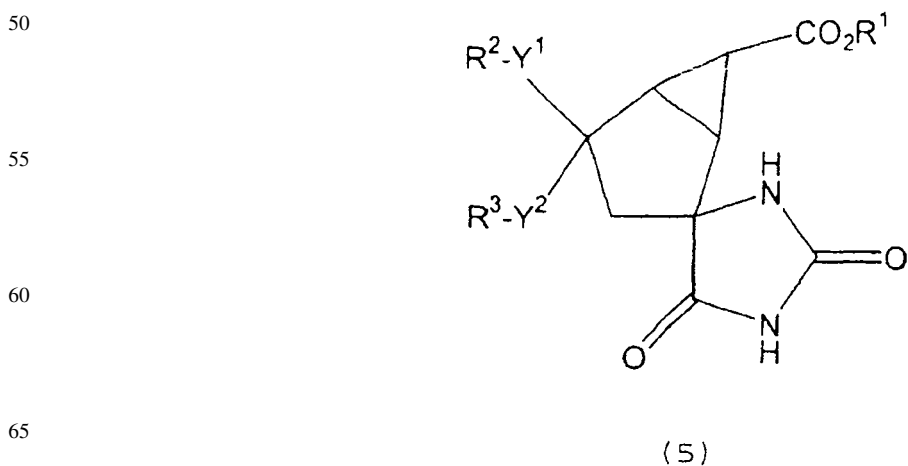
proteger el grupo carbonilo de dicho compuesto biciclo para generar un derivado representado por la fórmula (4)



35 en la que, R^2 y R^3 son idénticos o diferentes, y cada uno de ellos representa un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo arilo, un grupo alquilo C_1-C_6 arilo, o alternativamente, R^2 y R^3 juntos representan $-(CH_2)_n-$ (en el que n representa 2 ó 3); Y^1 e Y^2 son idénticos o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno; y R^4 y R^5 son como se describe anteriormente]; y

40 oxidación de dicho derivado, en el que R^4 representa un átomo de hidrógeno, con la condición de que en el caso que R^4 de dicho derivado represente un grupo distinto de un átomo de hidrógeno, el grupo R^4 se convierte en un átomo de hidrógeno con anterioridad.

45 3. Un derivado del ácido biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico, representado por la fórmula (5)



65

ES 2 315 224 T3

en la que, R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₆, un grupo arilo, un grupo alquilo C₁-C₆ arilo, un grupo alquilo C₁-C₆ alcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ alquiltio C₁-C₆, un grupo mercaptoalquilo C₁-C₆, un grupo tetrahidrofuranilo o un grupo tetrahidropiranilo; R² y R³ son idénticos o diferentes, y cada uno de ellos representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₆, un grupo arilo, un grupo alquilo C₁-C₆ arilo, o alternativamente, R² y R³ juntos representan -(CH₂)_n- (en el que n representa 2 ó 3); e Y¹ e Y² son idénticos o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno].

4. El uso de un derivado como el reivindicado en la reivindicación 1 ó 3, como un producto intermedio para la síntesis del ácido 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

5. El uso de un derivado según la reivindicación 1 ó 3 para la preparación de una composición farmacéutica que contiene ácido 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico como un ingrediente activo.

6. Un procedimiento para la preparación del ácido 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico mediante la conversión de un derivado según la reivindicación 1 en un derivado de hidantoína o un derivado de aminocianuro de una forma conocida *per se* y, posteriormente, desprotección del resto del grupo carbonilo, protegido por una pareja de R²-Y¹- y R³-Y²-, e hidrólisis para dar ácido 2-amino-4-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.