



(11) *Número de Publicação:* PT 878463 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07C229/50 A C07C251/34 B
C07C247/14 B C07C233/81 B
C07C311/30 B C07C255/31 B

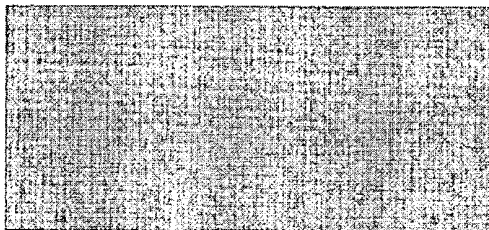
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1998.05.13	(73) <i>Titular(es):</i> ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN 46285 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1997.05.14 US 47011 P	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.11.18	(72) <i>Inventor(es):</i> JAMES ALLEN MONN US MATTHEW JOHN VALLI US STEVEN MARC MASSEY US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.12.20	(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* MODULADORES DE RECEPTORES DE AMINOÁCIDOS EXCITADORES

(57) *Resumo:*

MODULADORES DE RECEPTORES DE AMINOÁCIDOS EXCITADORES



DESCRIÇÃO

"MODULADORES DE RECEPTORES DE AMINOÁCIDOS EXCITADORES

No sistema nervoso central dos mamíferos (SNC), a transmissão dos impulsos nervosos é controlada pela interacção entre um neurotransmissor, que é libertado por um neurotransmissor, e um receptor de superfície num neurónio receptor, o qual causa excitação deste neurónio receptor. L-Glutamato, que é o neurotransmissor mais abundante no SNC, medeia as principais vias de excitação nos mamíferos, e é referido como um aminoácido excitador (AAE). Os receptores que respondem ao glutamato são chamados receptores de aminoácido excitador (receptores de AAE). Ver Watkins & Evans, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 21, 165 (1981); Monaghan, Bridges e Cotman, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 29, 365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen, e Honore, *Trans. Pharm. Sci.*, 11, 25 (1990). Os aminoácidos excitadores são de grande importância fisiológica, desempenhando um papel numa variedade de processos fisiológicos, tais como potenciação a longo prazo (aprendizagem e memória), o desenvolvimento da plasticidade sináptica, controlo motor, respiração, regulação cardiovascular, e percepção sensorial.

Os receptores de aminoácidos excitadores são classificados em dois tipos gerais. Receptores que estão directamente acoplados à abertura de canais de catiões na membrana da célula dos neurónios são designados "ionotrópicos". Este tipo de receptor tem sido subdividido em pelo menos três subtipos, os quais são definidos pelas acções despolarizantes dos agonistas selectivos *N*-metil-D-aspartato (NMDA), Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazolo-4-propiónico

(AMPA) e ácido caínico (AC). O segundo tipo geral de receptor é a proteína-G ou segundo mensageiro-ligado ao receptor "metabotrópico" do aminoácido excitador. Este segundo tipo está acoplado aos múltiplos sistemas de segundo mensageiro que levam ao aumento da hidrólise da fosfoinositide, activação da fosfolipase D ou C, aumento ou diminuição na formação de c-AMP, e alterações na função do canal iónico. Schoepp e Conn, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 14, 13 (1993). Ambos os tipos de receptores parecem não apenas mediar a transmissão sináptica normal ao longo das vias de excitação, mas também participar na modificação das ligações sinápticas durante o desenvolvimento e através da vida. Schoepp, Bockaert, e Sladeczek, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 11, 508 (1990); McDonald e Johnson, *Brain Research Reviews*, 15, 41 (1990).

A estimulação excessiva ou inapropriada dos receptores de aminoácidos excitadores leva a danos na célula neuronal ou perda através de um mecanismo conhecido como excitotoxicidade. Foi sugerido que este processo medeia a degeneração neuronal numa variedade de condições. As consequências médicas de tal degeneração neuronal tornam a cessação destes processos neurológicos degenerativos um objectivo terapêutico importante.

Os receptores metabotrópicos de glutamato são uma família altamente heterogénea de receptores de glutamato que estão ligados a múltiplas vias de segundo-mensageiro. Estes receptores funcionam modulando a libertação pré-sináptica de glutamato, e a sensibilidade postsináptica da célula neuronal à excitação por glutamato. Compostos que modulam a função destes receptores, em particular agonistas e antagonistas de glutamato, são úteis para o tratamento de condições neurodegenerativas agudas e crónicas; e como agentes antipsicóticos, anticonvulsantes, analgésicos, ansiolíticos, antidepressivos, e anti-eméticos.



R³ representa um átomo de hidrogénio; um grupo (1-6C) alquilo; um grupo (3-6C) alquênilo; um grupo (3-6C) alquinilo; um grupo aromático

opcionalmente substituído; um grupo heteroaromático opcionalmente substituído; um grupo carboxílico não aromático; um grupo heterocíclico não aromático; um grupo carboxílico monocíclico não aromático fundido com um ou dois grupos monocíclicos aromáticos ou heteroaromáticos; um grupo heterocíclico monocíclico não aromático fundido com um ou dois grupos monocíclicos aromáticos ou heteroaromáticos; ou um grupo (1-6C) alquilo, (3-6C) alquenilo ou (3-6C) alquinilo o qual é substituído por um, dois ou três grupos seleccionados independentemente a partir de um grupo aromático opcionalmente substituído, um grupo heteroaromático opcionalmente substituído, um grupo carboxílico não aromático, um grupo heterocíclico não aromático, um grupo carboxílico monocíclico não aromático fundido com um ou dois grupos monocíclicos aromáticos ou heteroaromáticos e um grupo heterocíclico monocíclico não aromático fundido com um ou dois grupos monocíclicos aromáticos ou heteroaromáticos;

R^{3a} , R^{3b} e R^{3c} são como definidos para R^3 ;

X representa uma ligação, CH_2 ou CO;

m representa um inteiro desde 1 a 3;

R^4 representa COR^{10} ou é como definido para R^3 ;

R^5 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} são como definidos para R^3 ;

R^6 representa hidrogénio ou um grupo (1-6C) alquilo; e

R^{6a} é definido para R^6 ;

ou um éster ou amida daquele não tóxico metabolicamente lábil; ou um sal daquele farmaceuticamente aceitável.

Os compostos de fórmula I são moduladores da função do receptor metabotrópico de glutamato, em particular agonistas ou antagonistas de glutamato nos receptores metabotrópicos do glutamato.

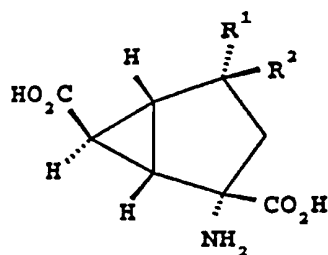
Por isso, de acordo com outro aspecto, o presente invento fornece um método de modulação da função do receptor metabotrópico de glutamato num mamífero incluindo um humano, o qual compreende a administração de uma quantidade efectiva de um composto de fórmula I, ou um éster ou amida daquele não tóxico metabolicamente estável, ou um sal farmacêuticamente aceitável daquele.

De acordo com ainda outro aspecto, o presente invento fornece o uso de um composto de fórmula I como definido acima para a manufactura de um medicamento para uso na modulação da função do receptor metabotrópico de glutamato metabotrópico.

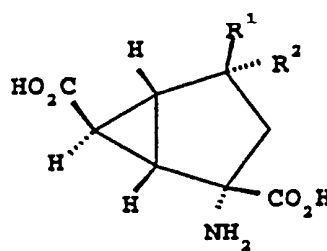
Será apreciado que os compostos de fórmula I contêm pelo menos quatro átomos de carbono assimétricos; estando três no anel ciclopropano e estando um ou dois no anel ciclopentano. Será também apreciado que compostos de fórmula I nos quais R^1 e R^2 juntamente representam $=NOR^7$ podem estar na forma sin ou anti, e que compostos de fórmula I nos quais R^1 e R^2 juntamente representam $=CR^8R^9$, $=CHCOOR^{3b}$, $=CHPO_3R_2^{6a}$ ou $=CHCN$ podem estar na forma (E) ou (Z). O presente invento inclui todas as formas estereoisoméricas dos compostos de fórmula I, incluindo cada um dos enantiómeros individuais daqueles.

O presente invento também inclui todas as formas físicas dos compostos de fórmula I, incluindo solvatos cristalinos.

De preferência os compostos de fórmula I têm a configuração Ia ou Ib mostrada abaixo.



Ia



Ib

Salvo indicação em contrário, o termo "alquilo" como usado aqui significa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada. Exemplos de valores para um grupo (1-6C) alquilo incluem (1-4C)alquilo tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo.

O termo (3-6C) alquênico inclui (3-4C) alquênico tal como alilo.

O termo (3-6C) alquínico inclui (3-4C) alquínico tal como propinilo.

O termo grupo heteroaromático inclui um anel aromático de 5-6 lados contendo desde um a quatro heteroátomos seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto, e um grupo bicíclico consistindo de um anel de 5-6 lados contendo desde um a quatro heteroátomos seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto, fundidos com um anel benzénico ou um anel de 5-6 lados contendo desde um a quatro heteroátomos seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto. Exemplos de grupos heteroaromáticos são furilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirimidilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo e indolilo.

O termo grupo aromático inclui fenilo e um anel policíclico aromático carboxílico tal como 1-naftilo ou 2-naftilo.

O termo "opcionalmente substituído", como usado no termo "grupo aromático ou heteroaromático opcionalmente substituído", aqui significa que um, dois ou mais substituintes podem estar presentes, os ditos substituintes sendo seleccionados de átomos e grupos que, quando presentes no composto de fórmula I, não evitam que o composto de fórmula I funcione como modulador da função do receptor metabotrópico de glutamato.

Exemplos de átomos e grupos que podem estar presentes num grupo aromático ou heteroaromático opcionalmente substituído são amino, hidroxilo, nitro, halogénio, (1-6C) alquilo, (1-6C) alcoxi, (1-6C) alquiltio, carboxilo, (1-6C) alcóxicarbonilo, carbamoilo, (1-6C) alcanoíloamino, (1-6C) alquilsulfonilo, (1-6C) alquilsulfonilamino, (1-6C) alcanoílo, fenilo, fenoxilo, feniltio, fenilsulfonilo, fenilsulfonilamino, toluenossulfonilamino, e (1-6C) fluoroalquilo. Exemplos de valores particulares são amino, hidroxilo, nitro, fluoro, cloro, bromo, iodo, metilo, metoxilo, metiltio, carboxilo, acetilamino, metanossulfonilo, metanossulfonilamino, acetilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, fenilsulfonilo, e trifluorometilo.

Exemplos de valores para um grupo aromático opcionalmente substituído são 1-naftilo, 2-naftilo, fenilo, 2-bifenilo, 3-bifenilo, 4-bifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, pentafluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-

dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3- trifluorometilfenilo, 4- trifluorometilfenilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometil-4-fluorofenilo, 3-trifluorometil-5-fluorofenilo, 2-fluor-5-trifluorometilfenilo, 2-fenoxifenilo, 3-fenoxifenilo, 3-carboxifenilo, e 4-carboxifenilo.

O termo "grupo carboxílico não aromático" inclui um grupo monocíclico, por exemplo um grupo (3-10C) cicloalquilo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclooctilo, ciclonoilo ou ciclododecilo, e um grupo policíclico fundido tal como um 1-adamantilo ou 2-adamantilo, 1-decalilo, 2-decalilo, 4a-decalilo, biciclo[3,3,0]oct-1-ilo, -2-ilo ou -3-ilo, bicilo[4,3,0]non-1-ilo, -2-ilo, -3-ilo ou -7-ilo, bicilo[5,3,0]dec-1-ilo, -2-ilo, -3-ilo, -4-ilo, -8-ilo ou -9-ilo e bicilo[3.3.1]non-1-ilo, -2-ilo, -3-ilo ou -9-ilo.

O termo "grupo heterocíclico não aromático" inclui um anel de 4 a 7 lados contendo um dois heteroátomos seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto, por exemplo azetidin-1-ilo ou -2-ilo, pirrolidin-1-ilo, -2-ilo ou -3-ilo, piperidin-1-ilo, -2-ilo, -3-ilo ou -4-ilo, hexa-hidroazepin-1-ilo, -2-ilo, -3-ilo ou -4-ilo, oxetan-2-ilo ou -3-ilo, tetra-hidrofuran-2-ilo ou -3-ilo, tetra-hidropiran-2-ilo, -3-ilo ou -4-ilo, hexa-hidrooxepin-2-ilo, -3-ilo ou -4-ilo, tietan-2-ilo ou -3-ilo, tetra-hidrotiofen-2-ilo ou -3-ilo, tetra-hidrotiopiran-2-ilo, -3-ilo ou -4-ilo, hexa-hidrotiepin-2-ilo, -3-ilo ou -4-ilo, piperazin-1-ilo ou -2-ilo, morfolin-1-ilo, -2-ilo ou -3-ilo, tiomorfolin-1-ilo, -2-ilo ou -3-ilo, tetra-hidropirimidin-1-ilo, -2-ilo, -4-ilo ou -5-ilo, imidazolin-1-ilo, -2-ilo ou -4-ilo, imidazoldin-1-ilo, -2-ilo ou -4-ilo, oxazolin-2-ilo, -3-ilo, -4-ilo ou -5-ilo, oxazolidin-2-ilo, -3-ilo, -4-ilo ou -5-ilo, tiazolin-2-ilo, -3-ilo, -4-ilo ou -5-ilo, ou tiazolidin-2-ilo, -3-ilo, -4-ilo ou -5-ilo.

O termo um grupo carboxílico monocíclico não aromático fundido com um ou dois grupos monocíclicos aromáticos ou heteroaromáticos" inclui um

grupo (3-10C) cicloalquilo fundido com um anel benzénico ou um anel aromático de 5-6 lados contendo desde um a quatro heteroátomos seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto, tal como indanilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilo ou -2-ilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-5-ilo, -6-ilo, -7-ilo ou -8-ilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzotiofen-4-ilo, -5-ilo, -6-ilo ou -7-ilo, dibenzo[2,3,6,7]ciclo-heptan-1-ilo ou -4-ilo, dibenzo[2,3,6,7]ciclo-hept-4-en-1-ilo ou -4-ilo, ou 9-fluoroenilo.

O termo "um grupo heterocíclico monocíclico não aromático fundido com um ou dois grupos monocíclicos aromáticos ou heteroaromáticos" inclui um anel de 4 a 7 lados contendo um ou dois heteroátomos seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto, fundido com um anel benzénico ou um anel de 5-6 lados aromático contendo desde um a quatro heteroátomos seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto, tal como 2,3-di-hidrobenzopiran-2-ilo, -3-ilo ou -4-ilo, xanten-9-ilo, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-1-ilo, -2-ilo, -3-ilo ou -4-ilo, 9,10-di-hidroacridin-9-ilo ou -10-ilo, 2,3-di-hidrobenzotiopiran-2-ilo, -3-ilo ou -4-ilo, ou dibenzotiopiran-4-ilo.

Exemplos de valores para R^3 quando representa um grupo (1-6C) alquilo são metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo.

Um exemplo de um valor para R^3 quando representa um grupo (3-6C) alquenilo é alilo.

Um exemplo de um valor para R^3 quando representa um grupo (3-6C) alquinilo é propinilo.

Quando R^3 representa um grupo aromático opcionalmente substituído, representa de preferência um grupo 2-naftilo ou um grupo fenilo o qual é não substituído ou substituído por um dois substituintes seleccionados independentemente de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi.

Exemplos de valores para R^3 quando ele representa um grupo aromático opcionalmente substituído são 2-naftilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, pentafluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo.

Exemplos de valores para R^3 quando ele representa um grupo (1-6C) alquilo substituído, (2-6C) alquenilo ou (2-6C) alquinilo são grupos fenilo, (1-4C) alquilo e difenilo (1-4C) alquilo os quais são não substituídos ou substituídos no fenilo por um ou dois halogénios, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi, por exemplo benzilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo, e 2-tiofenilmetilo. Outros exemplos são grupos (3-6C) cicloalquilo (1-4C) alquilo, tal como ciclopropilmetilo.

Um exemplo de um valor para R^3 quando representa um grupo heteroaromático opcionalmente substituído é 2-pirimidilo.

Exemplos de valores particulares para R^{3a} são hidrogénio e (1-6C) alquilo, tais como metilo ou etilo.

Exemplos de valores particulares para R^{3b} são hidrogénio e (1-6C) alquilo, tais como metilo ou etilo.

Exemplos de valores particulares para R^{3c} são (1-6C) alquilo, tal como metilo.

Exemplos de valores mais particulares para R^4 são hidrogénio, (1-

6C) alcanóilo tais como acetilo, benzoilo, (1-6C) alquilo tal como metilo e (3-6C) cicloalquilo (1-4C) alquilo tal como ciclopropilmetilo.

Exemplos de valores mais particulares para R^5 são hidrogénio, (1-6C) alquilo tal como metilo e (3-6C) cicloalquilo (1-4C) alquilo, tal como ciclopropilmetilo.

Exemplos de valores particulares para R^6 são hidrogénio, metilo e etilo.

Exemplos de valores particulares para R^{6a} são hidrogénio, metilo e etilo.

Exemplos de valores particulares para R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} são hidrogénio, (1-6C) alquilo, tal como metilo e aromático opcionalmente substituído tal como fenilo.

Um grupo particular de compostos de acordo com o invento são aqueles nos quais

(a) R^1 representa fluoro, XOR^3 , XNR^4R^5 , SO_3H , tetrazol-5-ilo, CN ou $PO_3R_2^6$ e R^2 representa hidrogénio; ou

(b) R^1 e R^2 cada representa fluoro; ou

(c) R^1 e R^2 juntos representam $=O$, $=NOR^7$ ou $=CR^8R^9$; ou

(d) um de R^1 e R^2 representa amino e o outro representa carboxilo.

Valores particulares para R^1 e R^2 são:

(a) R^1 representa fluoro; XOR^3 ; XNR^4R^5 ; SO^3H ; tetrazol-5-ilo; CN ou PO_3H_2 ; X representa uma ligação, CO ou CH_2 ; R^3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo (1-6C) alquilo; um grupo fenilo o qual é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes seleccionados independentemente de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi; um grupo fenilo (1-4C) alquilo ou difenilo (1-4C) alquilo o qual é não substituído ou substituído no fenilo por um ou dois substituintes seleccionados de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi; R^4 representa hidrogénio, (1-6C) alcanóilo, benzoílo, (3-6C) cicloalquilo (1-4C) alquilo ou (1-6C) alquilo; e R^5 representa hidrogénio, (3-6C) cicloalquilo (1-4C) alquilo ou (1-6C) alquilo; e R^2 representa hidrogénio, ou

(b) R^1 e R^2 cada representa fluoro; ou

(c) R^1 e R^2 juntamente representam $=O$, $=NOH$, ou $=CR^8R^9$ nos quais cada um de R^8 e R^9 independentemente representam um átomo de hidrogénio, um grupo (1-6C) alquilo ou um grupo fenilo o qual é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes seleccionados de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi, ou

(d) um de R^1 e R^2 representam amino e o outro representa carboxilo; ou

(e) R^1 representa N_3 , CH_2COOR^{3a} , $CH_2PO_3R_2^{6a}$, $NHCONHR^{3b}$ ou $NHSO_2R^{3c}$; R^{3a} representa hidrogénio ou (1-6C) alquilo, R^{3b} representa (1-6C) alquilo, R^{3c} representa (1-6C) alquilo; R^2 representa hidrogénio; e cada um de R^{6a} independentemente representa hidrogénio ou (1-6C) alquilo; ou

(f) R^1 e R^2 juntamente representam $=CHCOOH$, $=CHPO_3H_2$, $=CHPO_3(C_2H_5)_2$ ou $=CHCN$.

Dentro deste grupo, valores particulares para R^1 e R^2 são:

(a) R^1 representa fluoro; XOR^3 ; XNR^4R^5 ; SO_3H ; tetrazol-5-ilo; CN ou PO_3H_2 ; X representa uma ligação, CH_2 ou CO ; R^3 representa um átomo de hidrogénio; um grupo (1-6C) alquilo; um grupo fenilo o qual é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes seleccionados independentemente de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi; um grupo fenilo (1-4C) alquilo ou difenilo (1-4C) alquilo o qual é não substituído ou substituído no fenilo por um ou dois substituintes seleccionados de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi; R^4 representa hidrogénio, (1-6C) alcanóilo ou (1-6C) alquilo, e R^5 representa hidrogénio ou (1-6C) alquilo; e R^2 representa hidrogénio, ou

b) R^1 e R^2 cada representa fluoro; ou

(c) R^1 e R^2 juntamente representam $=O$, $=NOH$, ou $=CR^8R^9$ nos quais cada um de R^8 e R^9 independentemente representam um átomo de hidrogénio, um grupo (1-6C) alquilo ou um grupo fenilo o qual é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes seleccionados independentemente de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi; ou

(d) um de R^1 e R^2 representam amino e o outro representa carboxilo.

De preferência R^1 representa fluoro, hidroxilo, PO_3H_2 , metoxilo, amino, azido, acetilamino, benzoilamino, metanossulfonilamino, metilamino-carbonilamino, N,N-diciclopropilmetilo, carboxilo, ciano ou carboxamido e R^2

representa hidrogénio, ou R^1 e R^2 juntamente representam $=O$, $=NOH$, $=CHCO_2H$, $=CH_2$, $=CHPO_3(C_2H_5)_2$, $=CHPO_3H_2$ ou $=CHCN$.

Exemplos de compostos de fórmula I incluem:

ácido 2-amino-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4,4-difluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-carboxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2,4-diaminobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-aminometilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-acetilaminometilbiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-hidroiminobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-fosfonobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-metoxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-azidobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-benzoílamínobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-metanossulfonilaminobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-metilaminocarbonil-aminobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-(N,N-diciclopropilmetil)aminobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-carboximetilenobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-metilenobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-dietilfosfometilenobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-fosfometilenobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-cianometilenobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ácido 2-amino-4-cianobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico e ácido 2-amino-4-carboxamidobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

Compostos particularmente preferidos de fórmula I são ácido ($1S^*$, $2S^*$, $5R^*$, $6R^*$)-2-amino-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; ($1S^*$, $2S^*$,

5*R**, 6*R**)-2-amino-4-[*anti*]-hidroximinobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; (1*S**, 2*S**, 5*R**, 6*R**)-2-amino-4-[*sin*]-hidroximinobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; (1*S**, 2*R**, 4*S**, 5*S**, 6*S**)-2-amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; (1*S**, 2*S**, 5*R**, 6*S**)-2-amino-4-*Z*-carboximetilenobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico e (1*S**, 2*S**, 5*R**, 6*S**)-2-amino-4-metilenobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico. Descobriu-se que estes compostos possuem potência especialmente alta como moduladores do receptor metabotrópico de glutamato.

O presente invento inclui sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I. Estes sais podem existir em conjunção com a porção acídica ou básica da molécula e podem existir como sais de adição ácida, sais de amónio primário, secundário, terciário ou quaternário, sais de metal alcalino ou alcalino-terroso.

Geralmente, os sais de adição ácida são preparados por reacção de um ácido com um composto de fórmula I. Os sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos são geralmente preparados por reacção da forma hidróxido do sal metálico desejado com um composto de fórmula I.

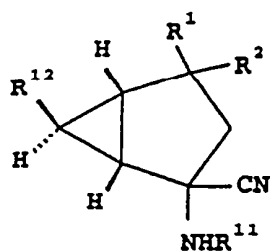
Ácidos correntemente empregues para formar tais sais incluem sais inorgânicos tais como clorídrico, bromídrico, iódico, sulfúrico e fosfórico, bem como ácidos orgânicos tais como *para*-toluenossulfónico, metanossulfónico, oxálico, *para*-bromofenilsulfónico, carbónico, succínico, cítrico, benzóico e acético, e ácidos inorgânicos e orgânicos relacionados. Tais sais farmaceuticamente aceitáveis incluem assim sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, amónio, mono-hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, *meta*-fosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato,

malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, hipurato, butino-1,4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenossulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartarato, metanossulfonato, propanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, magnésio, tetrametilamónio, potássio, trimetilamónio, sódio, metilamónio, cálcio, e sais semelhantes.

Ésteres e amidas farmacêuticamente aceitáveis metabolicamente lábeis dos compostos de fórmula I são derivados éster ou amida de compostos de fórmula I que são hidrolisados *in vivo* para produzir os ditos compostos de fórmula I e um álcool ou amina farmacêuticamente aceitável. Exemplos de ésteres metabolicamente lábeis incluem ésteres formados com (1-6C) alcanóis nos quais a parte álcool pode ser opcionalmente substituída por um grupo (1-8C) alcoxi, por exemplo metanol, etanol, propanol e metoxietanol. Exemplo de amidas metabolicamente lábeis incluem amidas formadas com aminas tais como metilamina.

De acordo com outro aspecto, o presente invento fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula I o qual compreende

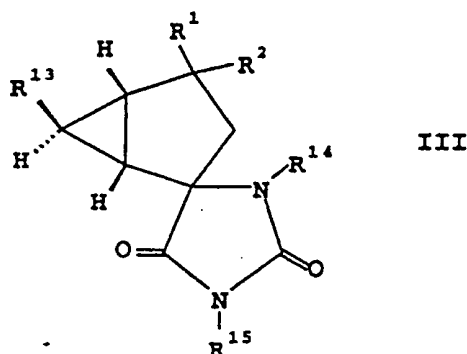
(a) hidrolisar um composto de fórmula



II

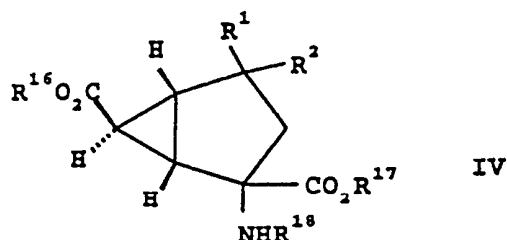
no qual R^{11} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo acilo e R^{12} representa um grupo carboxilo ou um grupo carboxilo esterificado, ou um sal daquele;

(b) hidrolisar um composto de fórmula



no qual R^{13} representa um grupo carboxilo ou um grupo carboxilo esterificado, e R^{14} e R^{15} cada representam independentemente um átomo de hidrogénio, um grupo (2-6C) alcanoílo, um grupo (1-4C) alquilo, um grupo (3-4C) alquenoílo ou um grupo fenilo (1-4C) alquilo no qual o fenilo é não substituído ou substituído por halogénio, (1-4C) alquilo ou (1-4C) alcoxi, ou um sal daquele; ou

(c) desproteger um composto de fórmula



no qual R^{18} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector de azoto e cada um de R^{16} e R^{17} independentemente representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector de carboxilo, ou um sal daquele;

após o que, se necessário e/ou desejado

(i) resolver o composto de fórmula I;

(ii) converter o composto de fórmula I num éster ou amida daquele não tóxico metabolicamente lábil; e/ou;

(iii) converter o composto de fórmula I ou um éster ou amida daquele não tóxico metabolicamente lábil num sal farmacêuticamente aceitável daquele.

A protecção dos grupos amina e ácido carboxílico está geralmente descrito em McOmie, *Protecting Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, NY, 1973, e Greene e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., John Wiley & Sons, NY, 1991. Exemplos de grupos protectores do carboxilo incluem grupos alquilo tais como metilo, etilo, *t*-butilo e *t*-amilo; grupos aralquilo tais como benzilo, 4-nitrobenzilo, 4-metoxibenzilo, 3,4-dimetoxibenzilo, 2,4-dimetoxibenzilo, 2,4,6-trimetoxibenzilo, 2,4,6-trimetil-benzilo, benzidrilo e tritilo; grupos sililo tais como trimetilsililo e *t*-butildimetilsililo; e grupos alilo tais como alilo e 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo. Exemplos de grupos protectores de amina incluem grupos acilo, tais como grupos de fórmula R^*CO nos quais R^* representa (1-6C) alquilo, (3-10C) cicloalquilo, fenil-(1-6C) alquilo, fenilo, (1-6C) alcoxi, tais como *t*-butoxi, fenil-(1-6C) alcoxi, ou um (3-10C) cicloalcoxi, em que o grupo fenilo pode opcionalmente ser substituído por um ou dois substituintes independentemente seleccionados de amina, hidroxilo, nitro, halogénio, (1-6C) alquilo, (1-6C) alcoxi, carboxilo, (1-6C) alcóxicarbonilo, carbamoilo, (1-6C) alcanoílamino, (1-6C) aluilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, toluenossulfonil-amino, e (1-6C) fluoroalquilo.

Valores preferidos para R^{11} são hidrogénio, grupos (2-6C) alcanoólo, tais como acetilo e t-butoxicarbonilo.

Valores preferidos para R^{12} e R^{13} quando eles representam grupos carboxilo esterificados são grupos (1-6C) alcoxicarbonilo tais como etoxicarbonilo.

Valores preferidos para R^{14} e R^{15} são independentemente hidrogénio ou benzilo.

Valores preferidos para R^{16} e R^{17} são metilo e etilo.

Um valor preferido para R^{18} é t-butoxicarbonilo.

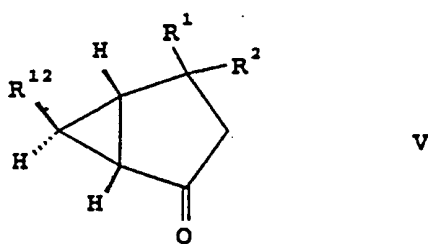
Os compostos de fórmula II são convenientemente hidrolisados na presença de um ácido, tal como ácido clorídrico ou sulfúrico, ou uma base, tal como um hidróxido de um metal alcalino, por exemplo hidróxido de sódio. A hidrólise é convenientemente levada a cabo num solvente aquoso tal como água e a uma temperatura no intervalo de 50 a 200 °C.

Os compostos de fórmula III são convenientemente hidrolisados na presença de uma base, por exemplo um hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de lítio, sódio ou potássio, ou um hidróxido de um metal alcalino-terroso tal como hidróxido de bário. Meios de reacção apropriados incluem água. A temperatura está convenientemente no intervalo de 50 a 150 °C.

Os compostos de fórmula IV podem ser desprotegidos por um método convencional. Assim, um grupo alquilo protector de carboxilo pode ser removido por hidrólise. A hidrólise pode ser convenientemente levada a cabo por aquecimento do composto de fórmula IV na presença quer de uma base, por

exemplo um hidróxido de um metal alcalino tal como hidróxido de lítio, sódio ou potássio, ou um hidróxido de um metal alcalino, tal como hidróxido de bário, ou um ácido tal como ácido clorídrico. A hidrólise é convenientemente levada a cabo a uma temperatura no intervalo de 10 a 300 °C. Um grupo aralkilo protector de carboxilo pode ser convenientemente removido por hidrogenação. A hidrogenação pode convenientemente ser efectuada por reacção do composto de fórmula IV com hidrogénio na presença de um catalisador metálico do Grupo VIII, por exemplo um catalisador de paládio, tal como paládio em carvão. Solventes apropriados para a reacção incluem álcoois tal como etanol. A reacção é convenientemente levada a cabo a uma temperatura no intervalo de 0 a 100 °C. Um grupo acilo, protector de amina é também convenientemente removido por hidrólise, por exemplo como descrito para a remoção de um grupo alquilo protector de um carboxilo. Um grupo t-butoxicarbonilo é convenientemente removido usando cloreto de hidrogénio anidro num solvente tal como acetato de etilo.

Os compostos de fórmula II podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula V

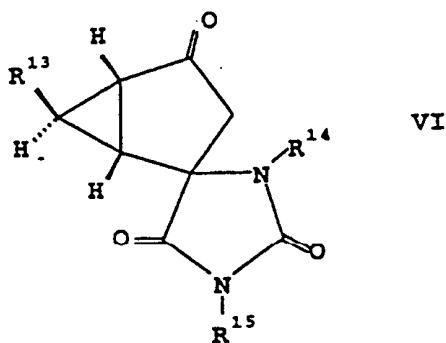


Com um cianeto de metal alcalino, tal como cianeto de lítio, sódio ou potássio, um halogeneto de amónio, tal como cloreto de amónio. Verificou-se que era vantajoso levar a cabo a reacção na presença de ultra-sons. Assim, o halogeneto de amónio e o cianeto de metal alcalino são vantajosamente misturados com alumina de qualidade cromatográfico na presença de um diluente apropriado tal como acetonitrilo. A mistura é então irradiada com ultra-sons, após o que o composto de fórmula V é adicionado, e a mistura é novamente irradiada.

A mistura resultante de amino-nitrilos diastereoisoméricos pode então reagir com um agente acilante, tal como cloreto de acetilo na presença de uma base apropriada, por exemplo uma amina tal como di-isopropiletilamina e na presença de um solvente apropriado tal como diclorometano para produzir uma mistura de acilaminonitrilos diastereoméricos. O diastereoisómero desejado pode convenientemente ser separado a partir desta mistura, por exemplo por cromatografia.

Os compostos de fórmula III podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula V com um cianeto de metal alcalino, tal como cianeto de lítio, sódio ou potássio, e carbonato de amónio num álcool aquoso, tal como etanol aquoso. Convenientemente a reacção é levada a cabo a uma temperatura no intervalo de 35 a 150 °C. Se desejado, os compostos de fórmula III podem então ser alquilados ou acetilados por exemplo usando um composto apropriado de fórmula $R^{14}Cl$ ou Br e/ou $R^{15}Cl$ ou Br .

Alternativamente, os compostos de fórmula III podem ser preparados a partir de um composto de fórmula



por processos análogos aos métodos bem conhecidos da técnica.

Assim, por exemplo, um composto de fórmula III no qual R^1 representa α -hidroxilo e R^2 representa hidrogénio pode ser preparado por reacção de um composto de fórmula VI com um agente redutor, tal como boro-hidreto de sódio.

Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 representa OR^3 sem ser hidroxilo e R^2 representa hidrogénio pode ser preparado por reacção do composto correspondente de fórmula II, III ou IV no qual R^1 representa hidroxilo com um composto de fórmula R^3Z^1 no qual Z^1 representa um grupo ou átomo de saída, tal como um átomo de cloro, bromo ou iodo ou um grupo *p*-toluenossulfoniloxilo, na presença de uma base, tal como hidreto de sódio ou *t*-butóxido de potássio. A reacção é convenientemente levada a cabo a uma temperatura no intervalo de 0 a 100 °C. Solventes apropriados incluem amidas tais como dimetilformamida, sulfóxidos tais como dimetilsulfóxido e éteres tais como tetra-hidrofurano. Alternativamente, o composto pode ser preparado utilizando a química de Mitsunobu, como descrito em *Bull. Chem. Soc. Japan*, 40, 2380, 1967.

Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 e R^2 ambos representam fluoro podem ser preparados por reacção do composto correspondente de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 e R^2 juntos representam =O respectivamente com um agente de fluoração tal como trifluoreto de dietilaminoenxofre ou trifluoreto de dimetilaminoenxofre, de acordo com o método descrito em *J. Org. Chem.*, 50, 1599, 1985 e *Tet. Lett.*, 34(31), 4917, 1993. A reacção é convenientemente levada a cabo num solvente tal como diclorometano ou tetra-hidrofurano a uma temperatura no intervalo de 0 a 50 °C. Agentes de fluoração alternativos são fluoreto de hidrogénio em ácido trifluoroacético e CF_2Br_2 com pó de zinco (*J. Chem. Soc. Perk. Trans.* 1, 3, 335,

1993). Alternativamente, os compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 e R^2 juntos representam $=O$ podem ser convertidos num ditiolano por reacção com $H_2SCH_2CH_2SH$, seguido por reacção com um complexo BF_3 -ácido acético (*J. Org. Chem.*, 51, 3508, 1986).

Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 e R^2 juntos representam $=NOR^6$ podem ser preparados por reacção do composto correspondente de fórmula II, III ou IV com uma hidroxilamina de fórmula H_2NOR^6 , ou um sal de adição ácida daquele, tal como cloreto, na presença de uma base, tal como hidróxido de sódio, acetato de sódio ou trietilamina. A reacção é convenientemente levada a cabo a uma temperatura no intervalo de 0 a 50 °C na presença de um solvente polar, tal como etanol, etanol aquoso ou dimetil-sulfóxido.

Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 representa amina e R^2 representa hidrogénio podem ser preparados por redução do composto correspondente de fórmula II, III ou IV no qual R^1 e R^2 juntos representam $=NOH$. Agentes redutores apropriados incluem hidrogénio na presença de um catalisador de metal nobre, tal como paládio em carvão ou Raney níquel, hidreto de alumínio e lítio, borano ou zinco com ácido acético. Alternativamente, eles podem ser preparados por redução de um composto de fórmula II, III ou IV no qual R^1 representa azido e R^2 representa hidrogénio. A redução é convenientemente levada a cabo usando trifenilfosfina na presença de tetra-hidrofurano aquoso a uma temperatura no intervalo de 0 a 100 °C.

Composto de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 representa NH_2 podem ser alquilados ou acetilados para produzir um composto correspondente de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 representa NR^4R^5 , por exemplo por alquilação usando um composto de fórmula R^4Z^2 ou R^5Z^3 nos quais Z^2 e Z^3 representam

átomos ou grupos de saída tais como átomo de cloro ou um grupo *p*-toluenossulfoniloxilo, por alquilação redutora usando um aldeído ou cetona e um agente redutor tal como cianoboro-hidreto de sódio, ou por acetilação usando um halogeneto de acilo ou anidrido.

Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 representa $NHCONHR^{3b}$ podem ser preparados por reacção do composto correspondente de fórmula II, III ou IV no qual R^1 representa amino com um isocianato de fórmula $R^{36}-N=C=O$. Solventes convenientes incluem diclorometano.

Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 representa $NHSO_2R^{3c}$ podem ser preparados por reacção do composto correspondente de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 representa amino com um halogeneto de sulfonilo de fórmula $R^{3c}SO_2Z^4$ no qual Z^4 é, por exemplo, cloro ou bromo. A reacção é convenientemente levada a cabo na presença de uma base, tal como trietilamina e num solvente tal como diclorometano. Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 representa fluoro e R^2 representa hidrogénio podem ser preparados por reacção do composto correspondente de fórmula II, III ou IV no qual R^1 representa hidroxilo e R^2 representa hidrogénio com trifluoreto de dietilaminoenxofre ou trifluoreto de dimetilaminoenxofre de acordo com o método descrito em *Tet. Assym.*, 4(2), 161, 1994. A reacção é convenientemente levada a cabo a uma temperatura no intervalo de 20 a 50 °C, na presença de um solvente tal como cloreto de metileno, tolueno ou tetra-hidrofurano. Alternativamente, pode fazer-se reagir o álcool com fluoreto de cézio e fluoreto de tetrabutylamónio na presença de uma base tal como trietilamina, de acordo com o método descrito em *Syn.*, 3, 273, 1994. Outro agente de fluoração conveniente é fluoreto de poli(4-vinil-piridínio)poli-hidrogénio (*Syn. Lett.*, 5, 267, 1990).

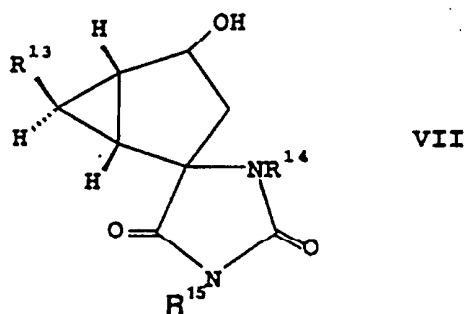
Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 representa CN ou azido podem ser preparados por reacção do composto correspondente de fórmula II, III ou IV no qual R^1 representa hidroxilo com um halogeneto de hidrocarbonilosulfonilo tal como cloreto de *p*-toluenossulfonilo ou cloreto de metanossulfonilo, por exemplo em piridina como solvente de reacção, seguido por um sal de cianeto tal como cianeto de potássio, ou um sal de azida, tal como azida de sódio, por exemplo em dimetilsulfóxido como solvente de reacção.

Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 representa carboxilo podem ser preparados por hidrólise do nitrilo correspondente. O composto carboxilo resultante pode então, se desejado, ser esterificado ou convertido numa amida de fórmula $CONR^4R^5$ por métodos convencionais.

Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 representa $CH_2NR^4R^5$ podem ser preparados por redução do nitrilo correspondente, por exemplo por hidrogenação na presença de paládio em carvão ou Raney níquel, seguido se necessário por alquilação, alquilação redutiva ou acetilação como descrito acima.

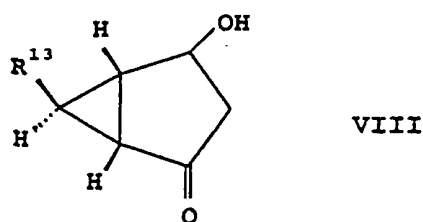
Compostos de fórmula III ou IV nos quais R^1 representa um grupo tetrazolilo podem ser preparados por reacção de um composto correspondente de fórmula III ou IV no qual R^1 representa CN com uma azida tal como triazida de tetrabutilo.

Os compostos de fórmula VI podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula



com um agente oxidante, por exemplo reagente de Jones (CrO_3 , H_2SO_4).

Os compostos de fórmula VII podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula



com um cianeto de metal alcalino, tal como cianeto de potássio, e carbonato de amónio, seguido se desejado por alquilação ou acetilação usando um composto de fórmula R^{14}Br ou R^{15}Br .

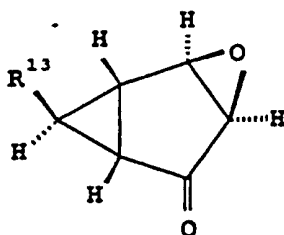
Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 e R^2 juntos representam $=\text{CR}^8\text{R}^9$ podem ser preparados a partir dos compostos correspondentes de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 e R^2 juntos representam $=\text{O}$ por uma reacção de Wittig, por exemplo por reacção com um composto de fórmula $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CR}^8\text{R}^9$ o qual pode ser formado por reacção de trifenilfosfina com um halogeneto de alquilo.

Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 e R^2 juntos

representam $=\text{CHCOOR}^{3b}$, $=\text{CHPO}_3\text{R}_2^{6a}$ ou $-\text{CHCN}$ podem ser preparados a partir do composto correspondente de fórmula II, III ou IV no qual R^1 e R juntos representam $=\text{O}$ por uma reacção de Wadsworth-Emmons, por exemplo por reacção com um sal de metal alcalino de um éster dialquilfosfonatoacetato, tal como o sal de sódio do benzildietilfosfonatoacetato, um tetralquilmetilenodifosfonato, tal como tetralquilmetilenodifosfonato ou de um dialquilocianometilfosfonato tal como o sal de sódio do dietilcianometilfosfonoacetato. A reacção é convenientemente levada a cabo num solvente anidro tal como tolueno anidro. Um grupo alquilo representado por R^{6a} pode ser removido por hidrólise, por exemplo usando um ácido tal ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico.

Compostos de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 e R^2 juntos representam $(\text{CH}_2)_m\text{PO}_3\text{R}_2^{6a}$ podem ser preparados a partir do composto correspondente de fórmula II, III ou IV nos quais R^1 e R^2 juntos representam $=\text{CHPO}_3\text{R}_2^{6a}$ por redução, por exemplo por hidrogenação catalítica na presença de um catalisador metálico do Grupo VIII, tal como paládio em carvão.

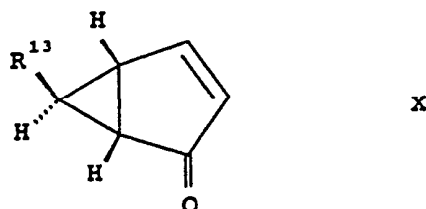
Os compostos de fórmula VIII podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula



IX

com um tiol, tal como N-acetil-L-cisteína, uma base, tal como borato de sódio e um diarildiseleneto, tal como difenildiseleneto.

Os compostos de fórmula IX podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula



com um peróxido, tal como hidroperóxido de terc-butilo.

Os compostos de fórmula V nos quais R^1 representa $PO_3R_2^6$ e cada R^6 representa (1-6C) alquilo podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula X com uma trialquilfosfito, tal como trietilfosfito, na presença de um fenol.

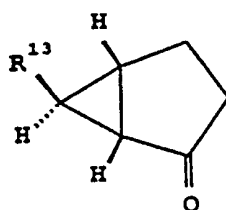
Compostos de fórmula III, IV ou V nos quais R^1 representa SO_3H e R^2 representa hidrogénio podem ser preparados por oxidação do composto correspondente de fórmula III, IV ou V no qual R^1 representa SH e R^2 representa hidrogénio, por exemplo usando peróxido de hidrogénio e ácido sulfúrico (*Chem. Pharm. Bull.* 1971, 19, 2222), ácido nítrico (*J. Org. Chem.*, 1961, 26, 82) ou peróxido de hidrogénio e ácido acético (*Helv. Chem. Acta* 1968, 349, 323).

Compostos de fórmula III, IV ou V nos quais R^1 representa SH podem ser preparados por desbenzilação do composto correspondente de fórmula III, IV ou V no qual R^1 representa benziltio por reacção com sódio em amoníaco líquido (*Angew. Chem.* 1967, 6, 698; *Org. Syn.*, 1986, 65, 215).

Compostos de fórmula V nos quais R^1 representa benziltio podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula X com benzenotiol na presença de uma base, tal como trietilamina.

Será apreciado que os compostos de fórmula VIII correspondem aos compostos de fórmula V nos quais R^1 representa hidroxilo e R^2 representa hidrogénio. Outros compostos de fórmula V podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula VIII protegendo o grupo ceto e então convertendo o composto protegido resultante num composto de fórmula V por processos análogos aos métodos bem conhecidos da técnica.

Os compostos de fórmula X podem ser preparados por reacção dum composto de fórmula XI



XI

com iodotrimetilsilano na presença de trietilamina para produzir um éter enólico silílico, e reagindo depois o éter enólico silílico com acetato de paládio. Alternativamente, eles podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula XI com carbonato de metilo alilo na presença de acetato de paládio (II). A reacção é convenientemente levada a cabo em acetonitrilo anidro.

Os compostos de fórmula XI são conhecidos e podem ser preparados por reacção de 2-ciclopenten-1-one com um acetato de dimetil sulfuranilideno protegido no grupo carboxilo. Solventes apropriados para a reacção incluem hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno. O produto diastereomérico desejado pode ser isolado por cromatografia.

Os compostos de fórmula IV podem ser preparados protegendo um composto de fórmula I, por exemplo por reacção com um álcool tal como etanol na presença de um agente desidratante, tal como cloreto de tionilo, para proteger

os grupos carboxilo, e fazendo reagir o éster resultante com Boc_2O para proteger o grupo amino. Compostos de fórmula IV nos quais R^1 e R^2 juntos representam $=\text{O}$ podem ser convertidos nos compostos correspondentes de fórmula IV por processos análogos aos métodos bem conhecidos da técnica.

Os compostos de fórmula I podem ser resolvidos usando métodos convencionais, por exemplo formando um sal cristalino com um ácido ou base opticamente activo. Alternativamente, os materiais de partida opticamente activos podem ser usados para preparar compostos de fórmula I numa forma opticamente pura.

Crê-se que os compostos de fórmula II, III e IV sejam novos, e são fornecidos como aspectos adicionais deste invento.

A dose particular do composto administrado de acordo com este invento será com certeza determinada pelas circunstâncias particulares que rodeiam o caso, incluindo o composto administrado, a via de administração, o estado particular a ser tratado, e considerações similares. Os compostos podem ser administrados por uma variedade de vias incluindo vias orais, rectais, transdermais, subcutâneas, intravenosas, intramusculares, ou intranasais. Alternativamente, o composto pode ser administrado por infusão contínua. Uma dose diária típica conterà desde cerca de 0.01 mg/kg até cerca de 100 mg/kg do composto activo deste invento. De preferência, doses diárias serão cerca de 0.05 mg/kg até cerca de 50 mg/kg, mais preferivelmente ainda desde cerca de 0.1 mg/kg até cerca de 25 mg/kg.

Mostrou-se que uma variedade de funções fisiológicas estavam sujeitas à influência por estimulação excessiva ou desapropriada da transmissão de aminoácidos excitadores. Acredita-se que os compostos de fórmula I do presente invento tem a capacidade de tratar uma variedade de perturbações

neuroológicas em mamíferos associadas com este estado, incluindo perturbações neuroológicas agudas tais como défices cerebrais subsequentes á cirurgia cardíaca de "bypass" e enxerto, síncope, isquémia cerebral, trauma na espinal medula, trauma na cabeça, hipóxia perinatal, paragem cardíaca, e danos neuronais de hipoglicémia. Acredita-se que os compostos de fórmula I têm a capacidade de tratar uma variedade de perturbações neuroológicas crónicas, tais como doença de Alzheimer, Corea de Huntington, esclerose amiotrófica lateral, demência induzida pela SIDA, danos oculares e retinopatia, perturbações cognitivas, e Parkinson idiopática ou induzida por fármacos. O presente invento também fornece métodos para tratamento destas perturbações os quais compreendem a administração a um doente com necessidade disso duma quantidade efectiva de um composto de fórmula I ou de uma amida ou éster farmaceuticamente aceitável metabolicamente lábil daquele, ou sal farmaceuticamente aceitável daquele.

Também se acredita que os compostos de fórmula I do presente invento têm a capacidade de tratar uma variedade de outras perturbações neuroológicas em mamíferos que estão associadas com disfunção de glutamato, incluindo espasmos musculares, convulsões, enxaquecas, incontinência urinária, privação de nicotina, psicose (tal como esquizofrenia), privação e tolerância a opiácios, ansiedade, emese, edema cerebral, dor crónica, e discinesia tardia. Os compostos de fórmula I são também úteis como agentes anti-depressivos e analgésicos. Assim, o presente invento também fornece métodos para tratamento destas perturbações os quais compreendem a administração a um doente em necessidade disso uma quantidade efectiva do composto de fórmula I, ou de uma amida ou éster farmaceuticamente aceitável metabolicamente lábil daquele, ou sal farmaceuticamente aceitável daquele.

A capacidade dos compostos para modular a função do receptor metabotrópico de glutamato pode ser demonstrada examinando a sua capacidade para influenciar quer a produção de cAMP (mGluR 2, 3, 4, 6, 7 ou 8) ou hidrólise

da fosfoinositide (mGluR 1 ou 5) em células expressando estes subtipos individuais de receptor metabotrópico de glutamato (mGluR). (D. D. Schoepp, *et al.*, *Neuropharmacol.*, 1996, 35, 1661-1672 e 1997, 36, 1-11).

Os compostos do presente invento são de preferência formulados antes da administração. Assim, outro aspecto do presente invento é uma formulação farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. As presentes formulações farmacêuticas são preparadas por processos conhecidos usando ingredientes bem conhecidos e prontamente disponíveis. Ao fazer as composições do presente invento, o ingrediente activo será usualmente misturado com um veículo, ou diluído por um veículo, ou fechado com um veículo, e pode estar na forma de uma cápsula, saqueta, papel ou outro contentor. Quando o veículo serve como diluente, pode ser um material sólido, semi-sólido, ou líquido o qual actua como um veículo, excipiente, ou meio para o ingrediente activo. As composições podem ser na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, saquetas, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis, pomadas contendo, por exemplo, até cerca de 10% por peso de composto activo, cápsulas de gelatina mole ou dura, supositórios, soluções injectáveis estéreis, e pós empacotados estéreis.

Alguns exemplos de veículos, excipientes, e diluentes apropriados incluem lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, manitol, amidos, goma, acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, xarope de água, metilcelulose, hidroxibenzoatos de metilo e propilo, talco, estearato de magnésio, e óleo mineral. As formulações podem adicionalmente incluir agentes lubrificantes, agentes humidificantes, agentes emulsificantes ou de suspensão, agentes conservantes, agentes adoçantes, ou agentes aromatizantes. Composições do

invento podem ser formuladas de modo a providenciarem a libertação rápida, sustida ou retardada do ingrediente activo após administração ao doente empregando os processos bem conhecidos na arte.

As composições são de preferência formuladas num forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo desde cerca de 5 mg até cerca de 500 mg, mais preferivelemente cerca de 25 mg até cerca de 300 mg do ingrediente activo. O termo "forma unitária de dosagem" refere-se a uma unidade fisicamente discreta apropriada para dosagens unitárias para sujeitos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada do material activo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado, associado com um veículo, diluente ou excipiente farmacêutico apropriado. Os exemplos seguintes de formulação são apenas ilustrativos e não pretendem, de modo nenhum, limitar o âmbito do evento.

Formulação 1

Cápsulas de gelatina dura são preparados usando os seguintes ingredientes:

	Quantidade (mg/cápsula)
Ingrediente activo	250
Amido, seco	200
Estearato de magnésio	<u>10</u>
Total	460 mg

Os ingredientes acima são misturados e deitados em cápsulas de gelatina dura em quantidades de 460 mg.

Formulação 2

Comprimidos contendo cada 60 mg de ingrediente activo são feitos como se segue:

Ingrediente activo	60 mg
Amido	45 mg
Celulose microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona	4 mg
Sal de sódio de carboximetilamido	4.5 mg
Estearato de magnésio	0.5 mg
Talco	<u>1 mg</u>
Total	150 mg

O ingrediente activo, amido, e celulose são passados através de um crivo de malha N° 45 U.S. e misturados completamente. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes os quais são então passados através de um crivo de malha N° 14 U.S. Os grânulos assim produzidos são secos a 50 °C e passados através de um crivo de malha N° 18 U.S. O sal de sódio de carboximetilamido, estearato de magnésio, e talco, previamente passados através de um crivo de malha N° 60 U.S., são então adicionados aos grânulos, os quais, após misturados, são comprimidos numa máquina de comprimidos para produzir comprimidos cada um pesando 150 mg.

Os exemplos seguintes ilustram ainda os compostos do presente invento e os métodos para a sua síntese.

As abreviaturas seguintes são usadas como se segue: EtOAc, acetato de etilo; THF, tetra-hidrofurano; Boc, t-butoxicarbonilo; Boc₂O, anidrido do ácido t-butoxicarboxílico; EtOH, etanol; Et₂O, éter dietílico; DBU, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno; e FDMS, espectrometria de massa de dessorção de campo.

Preparação 1

Brometo de Carboetoximetildimetilsulfónio

Uma solução de bromoacetato de etilo (265g) e dimetilsulfureto (114g) em acetona (500mL) são agitados à temperatura ambiente. Após três dias, o composto do título foi isolado por filtração da mistura da reacção. Ponto de fusão 88-90 °C.

Preparação 2

(1*S**,5*R**,6*S**) 2-oxobicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

Uma suspensão de brometo de carboetoximetilo dimetilsulfónio (45,5 g, 198,6 mmol) em tolueno (350 mL) foi tratada com 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (30,2 g, 198,4 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente. Após uma hora a mistura da reacção foi tratada com 2-ciclopent-1-ona (19,57 g, 238,4 mmol). Após mais 18 horas, a mistura da reacção foi adicionada a uma solução de ácido clorídrico 1N/cloreto de sódio. A mistura resultante foi extraída com éter dietílico. Os extractos combinados de éter foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado usando cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente linear

de 10% acetato de etilo/hexanos a 50% acetato de etilo/hexanos, para dar 22,81 g (68%) do composto do título. Ponto de fusão: 36-38 °C.

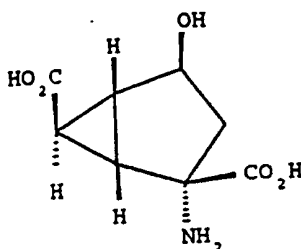
FDMS: $m/z = 168$ (M^+).

Análise calculada para $C_9H_{12}O_3$: C, 64,27; H, 7,19;.

Determinado: C, 64,54; H, 7,11.

Exemplo 1

Ácido ($1S^*$, $2S^*$, $4S^*$, $5R^*$, $6R^*$)-2-Amino-4-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



(a) ($1S^*$, $5R^*$, $6S^*$)-2-oxobiciclo[3.1.0]hex-3-eno-6-carboxilato de etilo. Iodotrimetilsilano (50 g, 250 mmol) foi adicionado gota à gota a uma solução a 0 °C de 2-oxobiciclo[3.1.0]-hexano-6-carboxilato de etilo (37 g, 220 mmol) e trietilamina (67 g, 660 mmol) em CH_2Cl_2 (1L) e agitada durante 1 hora. A mistura da reação foi diluída com Et_2O , lavada com NH_4Cl aquoso saturado, seco sobre $MgSO_4$ e concentrada para produzir o éter enólico silílico (97%). A uma solução a 0 °C do éter enólico silílico em CH_3CN (300 mL) foi adicionado $Pd(OAc)_2$ numa porção. A mistura da reação resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente com agitação durante a noite. A mistura da reação foi diluída com Et_2O filtrada através de celite e o produto adsorvido em 250 g de SiO_2 . A sílica adsorvida foi colocada no topo de um bloco de sílica, o produto

eluído com hexanos/EtOAc (4:1), e o sólido cor de rosa resultante triturado com Et₂O para produzir 29,4 g (80%, 177 mmol) do composto do título como um sólido branco. mp = 78-80 °C. FDMS: M⁺ = 166. Anal. calc. para C₉H₁₀O₃: C, 65,0; H, 6,07. Determinado: C, 65,34; H, 6,10.

(a1) Preparação alternativa de (1*S**, 5*R**, 6*S**)-2-oxobiciclo[3.1.0]-hex-3-eno-6-carboxilato de etilo. A um frasco de fundo redondo de 3 L e 3 tubuladuras seco à chama equipado com uma entrada de azoto e condensador de refluxo foi adicionado uma solução do produto da Preparação 2 (102 g, 424 mmol) em 425 mL de CH₃CN anidro, carbonato de alilmetilo (99 g, 848 mmol), e Pd(OAc)₂ (4,6 g, 20 mmol). A mistura da reacção resultante foi imersa num banho de aquecimento pré-aquecido a 70 °C. Quando a temperatura interna da reacção atingiu os 40 °C ocorreu uma evolução vigorosa de gás que cessou após a reacção estar completa 30 minutos mais tarde. A mistura da reacção foi diluída com EtOAc (2 L), filtrada através de SiO₂ (= 250 g), e concentrada sob pressão reduzida para produzir 80 g do produto bruto. Recristalização a partir de 10% EtOAc/hexanos produziu o produto puro, idêntico em todos os aspectos ao obtido no passo (a).

(b) (1*S**, 3*R**, 4*R**, 5*R**, 6*S**) 2-oxobiciclo[3.1.0]hex-3-eno-óxido-6-carboxilato de etilo. Uma solução a 0 °C do produto do Passo (a) (10,1 g, 60,8 mmol) em THF (300 mL) foi tratada sequencialmente com DBU (27,75 g, 182 mmol) depois hidroperóxido de *tert*-butilo. A mistura da reacção resultante foi agitada a 0 °C durante 1 hora, diluída com Et₂O e tratada com HCl 1N. O produto foi extraído com Et₂O, seco sobre MgSO₄, e o sólido resultante triturado em hexanos/EtOAc (9:1) para produzir 9,83 g (89 %, 54 mmol) do composto do título. mp = 102 - 104 °C. FDMS: M⁺ + 1 = 182. Anal calc. para C₉H₁₀O₄: C, 59,34; H, 5,53. Determinado: C, 59,24; H, 5,53.

(c) (1*S**, 4*S**, 5*R**, 6*S**) 2-oxo-4-hidroxi-biciclo-[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo. A uma suspensão agitada e desgaseificada de N-etil-L-cisteína (25,64 g, 157 mmol), borato de sódio.10 H₂O 859,88 g, 157 mmol), e difenildiseleneto (0,82 g, 2,62 mmol) em água/EtOH (1:1) (500 mL) foi adicionado o produto do passo (b) em THF (250 mL). Após se ter completado a adição a reacção foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reacção foi diluída com Et₂O e tratada com H₂O. O produto foi extraído com Et₂O, lavado com H₂O depois água salgada, e seco sobre MgSO₄. O produto foi purificado por HPLC (hexanos/EtOAc) para produzir 7,91 g (82%, 43 mmol) do composto do título. mp = 60 - 62 °C. FDMS: M⁺ = 184. Anal. calc. para C₉H₁₂O₄: C, 58,69; H, 6,57. Determinado: C, 58,70; H, 6,34.

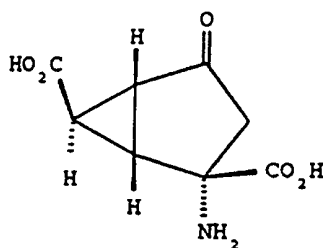
(d) (1*S**, 2*S**, 4*S**, 5*R**, 6*R**) 2-5'-espiro-hidantoin-4-hidroxibiciclo[3.1.0]-hexano-6-carboxilato de etilo. A uma solução agitada do produto do passo (c) (7,50 g, 40,7 mmol) em EtOH/H₂O (1:1) (100 mL de volume total) foi adicionado NH₂CO₂NH₄ 9,54 g, 122,2 mmol) depois KCN (3,97 g, 61,1 mmol). Após adição completa, a mistura da reacção foi aquecida a 40 °C durante a noite. A mistura da reacção foi arrefecida à temperatura ambiente, acidificada a pH = 3 e o precipitado resultante removido por filtração em vácuo para produzir uma mistura 1:1 de hidantoínas diastereoméricas. Recristalização a partir de EtOH (3X) produziu 0,79 g (3,1 mmol, 8%) do diastereómero desejado. mp = 201-203 °C. FDMS: M⁺ + 1 = 255. Anal. calc. Para C₁₁H₁₄N₂O₅•0,6 H₂O: C, 49,85; H, 5,78, N, 10,57. Determinado: C, 49,60, H, 5,68; N 10,38.

(e) Ácido (1*S**, 2*S**, 4*S**, 5*R**, 6*R**)-2-amino-4-hidroxibiciclo-[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico. Uma solução do produto do passo (d) (0,35g, 1,38 mmol) em NaOH 1N (15 mL) foi aquecida em refluxo durante a noite. A mistura da reacção foi arrefecida à temperatura ambiente e ajustada a pH = 8. Os sólidos resultantes foram filtrados e desprezados. O filtrado foi então reajustado a

pH = 12 com NaOH 1N e aplicado numa resina de troca aniónica Bio-Rad® AG1-X8 (forma acetato convertida na forma hidróxido). O produto foi eluído com ácido acético para produzir 0,25g (90%, 1,2 mmol) do composto do título. mp = >275 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 202$. Anal. calc. para $C_8H_{11}NO_5 \cdot 0,25 H_2O$: C, 46,72; H, 5,64; N, 6,81. Determinado: C, 46,68; H, 5,72; N, 6,59.

Exemplo 2

Ácido (1*S**, 2*S**, 5*R**, 6*R**)-2-amino-4-oxobiciclo-
[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



(a) (1*S**, 2*S**, 4*S**, 5*R**, 6*R**)-2-(3'-benzil-5'-espiro-hidantoín)-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo. A uma solução agitada do produto do Exemplo 1, passo (c) (14,5 g, 78,7 mmol) em EtOH/H₂O (2:1) (150 mL de volume total) foi adicionado NH₂CO₂NH₄ (18,42g, 236 mmol) depois KCN (7,68 g, 118 mmol). Após adição completa, a mistura da reacção foi aquecida a 40 °C durante 2 dias. A mistura da reacção foi concentrada em vácuo, tratada com EtOAc/HCl 1N, e água salgada. A mistura de hidantoínas foi extraída com EtOAc, seca sobre MgSO₄, e concentrada. As hidantoínas brutas foram reconstituídas em DMF (50 mL) e agitadas à temperatura ambiente como NaHCO₃ (16,85 g, 200 mmol) e depois brometo de benzilo (12,6 g, 73,5 mmol) foram adicionados consecutivamente. A mistura da reacção foi aquecida a 100 °C durante a noite. A mistura da reacção foi diluída com EtOAc e tratada com HCl 0,5 N. As hidantoínas foram extraídas com EtOAc, lavadas com H₂O depois água

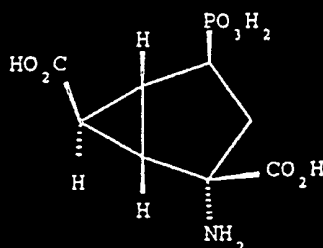
salgada, secas sobre MgSO_4 , e purificadas por HPLC (hexanos/ EtOAc) para produzir 5,14 g (19%, 14,9 mmol) do composto do título. FDMS: $M^+ = 344$. Anal. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 62,78; H, 5,85, N, 8,13. Determinado: C, 62,97, H, 5,97; N 8,06.

(b) $(1S^*,2S^*,5R^*,6R^*)$ 2-(3'-benzil-5'-espiro-hidantoín)-4-oxo-biciclo-[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo. Uma solução a 0 °C do produto do passo (a) (1,03 g, 3,0 mmol) em acetona (20 mL) foi tratada duma só vez com reagente de Jones ($\approx 2\text{M}$, 7,5 mL- CrO_3 , H_2SO_4 , H_2O) e agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. 2-Propanol (2 mL) foi adicionado para abafar o oxidante. A mistura da reação foi então diluída com Et_2O , passada rapidamente através de um bloco de celite e SiO_2 , e concentrada para produzir 0,90 g (88%, 2,6 mmol) do composto do título. FDMS: $M^+ = 342$. Anal. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 63,15; H, 5,30; N, 8,18. Determinado: C, 62,87; H, 5,56; N, 8,26.

(c) Seguindo o método do Exemplo 1(e), o produto do passo (b) é hidrolisado para produzir o composto do título.

Exemplo 3

Monocloridrato do ácido $(1S^*,2R^*,4R^*,5S^*,6S^*)$ -2-aminobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico-4-fosfónico mono-hidratado.



(a) (1*S**,4*R**,5*S**,6*S**)-2-oxo-4-(dietil)fosfonobiciclo[3.1.0] hexano-6-carboxilato de etilo. Uma mistura do produto do Exemplo 1(a) (1,6 g, 9,6 mmol), trietilfosfite (2,0 g, 12,0 mmol) em 4,2 g de fenol foi aquecida a 100 °C durante a noite. A mistura da reacção resultante foi purificada usando HPLC (hexanos/EtOAc) par produzir 2,7 g (92%, 8,9 mmol) do composto do título. mp = 67-70 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 305$. Ansl.calc. para $C_{13}H_{21}O_6P$: C, 51,32; H, 6,96. Determinado: C, 51,11; H, 6,89.

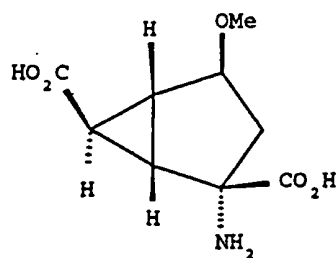
(b) (1*S**,2*R**,4*R**,5*S**,6*S**)-2-aminoacetil-2-ciano-4-(dietil) fosfonobiciclo[3.1.0]-hexano-6-carboxilato de etilo. Uma mistura de KCN (3,2 g, 49 mmol), NH_4Cl (2,6 g, 49 mmol) e Al_2O_3 (25 g) em CH_3CN foram sonicados sob N_2 num banho de ultra-sons Branson 3200 durante 1 hora. Então o produto do passo (a) (1,5 g, 4,9 mmol) foi adicionado e sonicado durante 72 horas a 45 °C. A mistura da reacção foi filtrada através de Celite® e o filtrado foi concentrado à secura. O aminonitrilo intermédio assim obtido foi dissolvido em CH_2Cl_2 , arrefecido a 0 °C, e tratado com cloreto de acetilo (0,5 g, 6,4 mmol) e N,N -di-isopropiletilamina (0,8 g, 6,4 mmol). A reacção foi deixada prosseguir à temperatura ambiente durante 1 hora, depois a mistura foi distribuída entre CH_2Cl_2 e H_2O . A fase orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos brutos foram purificados por cromatografia (hexano/EtOAc). A partir disto foi obtida 1,0 g (55%) de 2-aminoacetil-2-ciano-4-dietilfosfonato biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo, (isómero A) e 0,10 g (5%) de 2-aminoacetil-2-ciano-4-dietilfosfonato biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo, (isómero B). (isómero A): mp = 135 - 138 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 373$. Anal. calc. para $C_{16}H_{25}N_2O_6P$: C, 51,61; H, 6,77; N, 7,52. Determinado: C, 51,89; H, 6,78; N, 7,75.

(c) Monocloridrato do ácido (1*S**,2*R**,4*R**,5*S**,6*S**)-2-aminobici-

clo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico-4-fosfónico mono-hidratado. O composto do título foi preparado por refluxo do produto do passo (b) (isómero A) (0,08 g, 0,2 mmol) em 30 mL de HCl 6N durante 48 horas. O produto bruto foi concentrado e purificado usando uma coluna de troca aniônica eluída com HCl 1N). Recolhido 0,06 g (99%, 0,2 mmol) do composto do título. FDMS: $M^+ + 1 = 266$. Anal. calc. para $C_8H_{12}NO_7P \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 30,06; H, 4,73; N, 4,38. Determinado: C, 29,87; H, 4,36; N, 4,13.

Exemplo 4

Ácido (1*S**,2*S**,4*S**,5*R**,6*R**) 2-amino-4-metoxibiciclo-[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico



(a) (1*S**,2*S**,4*S**,5*R**,6*R**)-2-*N*-*t*-butyloxycarbonilamino-4-hidroxibiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. A uma solução agitada do produto do Exemplo 1(c) (23,9 g, 130 mmol) em EtOH/H₂O (1:1) (500 mL de volume total) foi adicionado (NH₄)₂CO₃ (30,4 g, 390 mmol) depois KCN (12,7 g, 195 mmol). Após a adição estar completa, a mistura da reação foi aquecida a 40 °C até estar completa. A mistura da reação foi arrefecida a 0 °C, acidificada a pH = 1 com HCl concentrado e a mistura de 5'-espiro-hidantoínas diastereoméricas extraída com EtOAc. Todas as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água salgada, secas obre MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida para produzir uma mistura 1.1 de hidantoínas brutas. A mistura de 5'-hidantoínas

brutas (27,9 g, 110 mmol) foi aquecida a refluxo em NaOH 2N (275 mL) durante 5 dias até se julgar a reacção completa por TLC. A mistura da reacção foi arrefecida a 0 °C, acidificada a pH = 1 com HCl conc., e concentrada à secura *in vacuo*. Os sólidos resultantes foram reconstituídos em EtOH 100 % (500 mL), e arrefecidos a 0 °C. SOCl₂ (120 g, 1 mol) foi então adicionado gota à gota à mistura da reacção a uma velocidade para manter a temperatura da reacção a 10 °C. Após a adição estar completa a reacção foi aquecida em refluxo durante a noite. A mistura da reacção foi então concentrada *in vacuo* e reconstituída numa mistura 1:1 de NaHCO₃ aquoso saturado:THF (500 mL) volume total. Boc₂O (118 g, 550 mmol) foi então adicionado à mistura da reacção numa porção e agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reacção foi então reduzida *in vacuo* e os ésteres N-Boc-dietílicos brutos extraídos com EtOAc. Todos os extractos orgânicos foram combinados, lavados com H₂O depois água salgada, secos sobre K₂CO₃, e concentrados para produzir 120 g do produto bruto. Os dois diastereómeros são isolados e purificados via HPLC-prep. (100% hexanos a 50% EtOAc/hexanos) para produzir 10,12 g (26%, 28 mmol) do produto desejado como uma espuma. FDMS: M⁺ + 1 = 358. Anal. calc. para C₁₇H₂₇NO₇: C, 57,13; H, 7,61; N, 3,92;. Determinado C, 56,84; H, 7,64; N, 3,96.

(b) (1S*,2S*,4S*,5R*,6R*)-2-N-*t*-butiloxycarbonilamino-4-hidroxi-biciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. A uma solução a 0 °C do produto do passo (a) (0.50 g, 1,4 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado NaH (0,07 g, 1,7 mmol) numa porção seguido de adição gota à gota de iodeto de metilo (0,21 g, 1,5 mmol). A mistura da reacção resultante foi deixada aquecer à temperatura ambiente com agitação durante a noite. A reacção foi diluída com H₂O e o produto extraído com EtOAc. Todos os orgânicos foram combinados, lavados com água salgada, secos sobre K₂CO₃, concentrados sob pressão reduzida e purificados por PC-TLC (10% EtOAc/hexanos a 90% EtOAc/hexanos) para produzir 0,12 g (0,32 mmol, 23%) do produto desejado. FDMS: M⁺ + 1 =

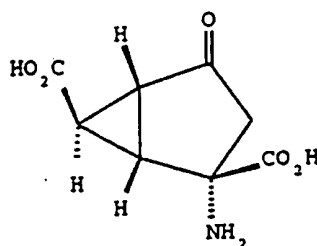
372. Anal. calc. para $C_{18}H_{29}NO_7$: C, 58,21; H, 7,87; N, 3,77. Determinado: C, 58,69, H, 7,52; N, 4,85.

(c) (1*S**,2*S**,4*S**,5*R**,6*R**)-2-Amino-4-metoxi-biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Uma solução a 0 °C do produto do passo (b) em EtOAc (25 mL) foi purgada com HCl gasoso anidro até a solução atingir a saturação. A mistura da reacção resultante foi agitada a 0 °C durante 1 hora e depois concentrada à secura sob pressão reduzida. Os sólidos foram dissolvidos em $NaHCO_3$ (aq) saturado e o produto extraído com EtOAc. Todos os orgânicos foram combinados, lavados com água salgada, secos sobre K_2CO_3 , concentrados sob pressão reduzida e purificados por PC-TLC (10% EtOAc/hexanos a 100% EtOAc) para produzir 0,05 g (0,18 mmol, 61%) do produto desejado. FDMS: $M^+ + 1 = 271$. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,25 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,29 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,61 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 1,80-1,95 (1 m 3H), 2, 17-2,20 (m, 1H), 2,46-2,50 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,85-3,87 (m, 1H), 4,15 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 4,24 (q, $J =$ Hz, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,96, 14,11, 20,82, 31,90, 33,96, 40,17, 56,00, 60,69, 61,26, 64,63, 82,14, 172,14, 174,85. Anal. calc. para $C_{13}H_{21}NO_5$: C, 57,55; H, 7,80; N, 5,16. Determinado: C, 56,04; H, 7,70; N, 5,81.

(d) (1*S**,2*S**,4*S**,5*R**,6*R**)-2-Amino-4-metoxibiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato. O produto do passo (c) (0,04 g, 0,11 mmol) foi agitado numa solução 1:1 de NaOH 1N/THF (10 mL de volume total) à temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reacção foi acidificada a pH = 1 com HCl 6N e concentrada à secura. Os sólidos resultantes foram reconstituídos em água a pH = 2, aplicados em resina de troca cationica Dowex ® 50X8-100, eluída com piridina 10%/H₂O para produzir 0,012 g (37%, 0,06 mmol) do produto desejado. mp = >275 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 216$. 1H NMR (D_2O/KOD): δ 1,08-1,14 (m 2H), 1,74-2,07 (m 3H), 3,05 (s, 3H), 3,65-3,75 (m, 1H). Anal. calc. para $C_9H_{13}NO_5 \cdot 0,2 NaCl$: C, 47,64; H, 5,78; N, 6,17. Determinado: C, 47,75; H, 5,74; N, 7,49.

Exemplo 5

Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*R**)-2-amino-4-oxobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



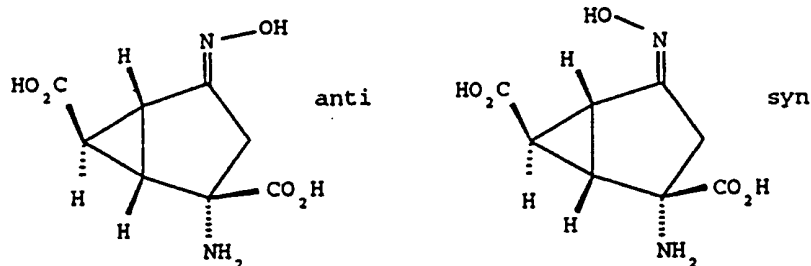
(a) (1*S**,2*S**,5*R**,6*R**)-2-*N*-*t*-butyloxycarbonylamino-4-oxobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Uma solução do produto do Exemplo 4(a) (0,50 g, 1,4 mmol) em CH₂Cl₂ (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente à medida que dicromato de piridínio (1,60 g, 4,2 mmol) era adicionado numa porção. A mistura da reacção resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reacção foi diluída com EtOAc e filtrada através de celite para remover os produtos secundários de crómio. O filtrado foi concentrado em vazio e purificado por PC-TLC (10 % EtOAc/hexanos a 20% EtOAc/hexanos) para produzir 0,49 g (1,38 mmol, 98%) de uma espuma branca. FDMS: $M^+ + 1 = 356$. Anal. calc. para C₁₇H₂₅NO₇: C, 57,46; H, 7,09; N, 3,94. Determinado: C, 57,60; H, 7,14; N, 4,03.

(b) Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*R**)-2-Amino-4-oxobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. Uma solução a 0 °C do produto do passo (a) (0,37 g, 1,04 mmol) em EtOAc (30 mL) foi purgada com HCl gasoso anidro até ocorrer saturação. A mistura da reacção resultante foi agitada a 0 °C durante 1 hora depois concentrada à secra em vazio. Os sólidos resultantes foram reconstituídos em 10 mL de NaOH 1N e agitados durante a noite. A mistura da reacção foi

ajustada a pH = 2 com HCl 6N, aplicada numa resina de troca catiónica Dowex® 50X8-100, e o produto eluído com 10% de piridina/H₂O. O produto foi obtido por recristalização a partir de H₂O para produzir 0,06 g (31%, 0,30 mmol) do produto desejado. mp = dec > 210 °C. FDMS: M⁺ + 1 = 200. Anal. calc. para C₈H₉NO₅: C, 48,25; H, 4,55; N, 7,03. Determinado: C, 48,19; H, 4,46; N, 7,16.

Exemplo 6

Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*R**)-2-Amino-4-[*anti*]-hidroximinobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico e Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*R**)-2-Amino-4-[*sin*]-hidroximinobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



(a) (1*S**,2*S**,5*R**,6*R**)-2-Amino-4-oxobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Uma solução a 0 °C do produto do Exemplo 5 (a) (0,37 g, 1,04 mmol) em EtOAc (30 mL) foi purgada com HCl gasoso anidro até a solução atingir a saturação. A mistura da reacção resultante foi agitada a 0 °C durante 1 hora. A mistura da reacção foi diluída com NaHCO₃ aquoso saturado e o produto extraído com EtOAc. Todos os orgânicos foram combinados, lavado com água salgada, secos sobre K₂CO₃, concentrados em vácuo para produzir o intermediário desejado (0,36 g, 1,4 mmol, 100%). FDMS: M⁺ + 1 = 256. Anal. calc. para C₁₂H₁₇NO₅ · 0,2 H₂O: C, 55,68; H, 6,78; N, 5,41; Determinado: C, 55,47; H, 5,91; N, 5,24;

(b) (1*S**,2*S**,4*R**,6*R**)-2-Amino-4-hidroximino-biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Cloreto de hidroxilamina (0,15 g, 2,1 mmol) foi adicionado a uma solução do produto do passo (a) (0,36 g, 1,4 mmol) à temperatura ambiente e NaOAc (0,23 g, 2,8 mmol) numa mistura 3:1 de EtOH/H₂O (20 mL de volume total) e aquecida a 80 °C durante 1 hora. NaHCO₃ aquoso foi adicionado à mistura da reacção, o produto extraído com EtOAc, lavado com água salgada, seco sobre K₂CO₃ e concentrado em vazio para produzir uma mistura de 2:1 dos isómeros *E* e *Z*. Purificação por PC-TLC (10% EtOAc/hexanos a 67% EtOAc/hexanos) produziu produtos limpos. Isómero-*anti*: 0,18 g, (0,67 mmol, 56%). FDMS: $M^+ + 1 = 271$. Anal. calc. para C₁₂H₁₈N₂O₅•0,35 CH₂Cl₂: C, 49,44; H, 6,28; N, 9,34. Determinado: C, 49,62; H, 5,89; N, 9,39. Isómero-*syn*: 0,09 g, (0,33 mmol, 28%). mp = 135 - 137 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 271$. Anal. calc. para C₁₂H₁₈N₂O₅•0,1 hexanos: C, 54,26; H, 7,01; N, 10,04. Determinado: C, 54,03; H, 6,71; N, 10,14.

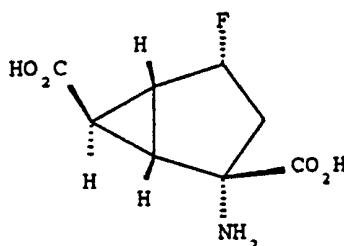
(c) Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*R**)-2-Amino-4-[*anti*]-hidroximinobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. Uma solução da oxima-*anti* do passo (b) (0,13 g, 0,48 mmol) foi agitada à temperatura ambiente numa mistura 1:1 de NaOH 1N:THF (volume total de 20 mL) durante 4 dias. A mistura da reacção foi então diluída com H₂O e o produto lavado com EtOAc (3X) para remover as impurezas orgânicas. A camada aquosa foi ajustada a pH = 10 com HcL 1N e concentrada em vazio. Os sólidos foram reconstituídos em H₂O e purificados por cromatografia de troca aniónica (Bio-Rad® AG1-X8: eluição com AcOH 3N). Recristalização a partir de H₂O/2-propanol (1:1) produziu 0,07 g (0,33 mmol, 68%) do produto. mp = dec> 260 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 215$; Anal. calc. para C₈H₁₀N₂O₅ • 0,15 H₂O: C, 44,30; H, 4,79, N, 12,91. Determinado: C, 44,53; H, 4,48; N, 12,51.

(d) Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*R**)-2-Amino-4-[*syn*]-hidroximinobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. Utilizando 0,085 g (0,31 mmol) da oxima-*syn*

produto do passo (b), as condições de reacção, tratamento e isolamento foram idênticas às do passo (c). Rendimento 0,04 g, (0,19 mmol, 60%). mp = dec > 250 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 215$. Anal. calc. para $C_8H_{10}N_2O_5 \cdot 0,15 NaCl$: C, 43,10, H, 4,52; N, 12,57. Determinado: C, 43,46, H, 4,74; N, 11,75.

Exemplo 7

Ácido (1*S**,2*R**,4*S**,5*S**,6*S**)-2-Amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



(a) (1*S**,2*R**,4*S**,5*S**,6*S**)-2-*N*-*t*-butyloxycarbonylamino-4-fluorobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. A uma solução a 0 °C do produto do Exemplo 4(a) (0,50 g, 1,4 mmol) em CH_2Cl_2 (25 mL) foi adicionado trifluoreto de dietilaminoenxofre (DAST) numa porção. A mistura da reacção resultante foi agitada durante a noite para atingir a temperatura ambiente. A reacção foi diluída com $NaHCO_3$ aquoso a 10% e o produto extraído com EtOAc. Todos os orgânicos foram combinados, lavados com água salgada, secos sobre K_2CO_3 e purificados por PC-TLC (10 % EtOAc/hexanos a 20% EtOAc) para produzir 0,38 g (1,06 mmol, 74%) do produto desejado como um óleo incolor e límpido. FDMS: $M^+ + 1 = 360$. Anal. calc. para $C_{17}H_{26}NO_6$: C, 56,81; H, 7,29; N, 3,90. Determinado: C, 56,79; H, 7,42; N, 4,11.

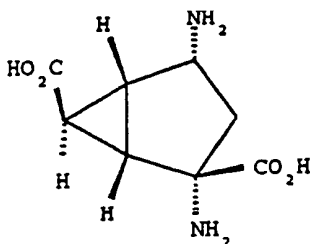
(b) (1*S**,2*R**,4*S**,5*S**,6*S**)-2-Amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Uma solução a 0 °C do produto do passo (a) (0,33 g,

0,92 mmol) em EtOAc (30 mL) foi purgada com HCl gasoso anidro até a solução atingir a saturação. A mistura da reação resultante foi agitada a 0 °C durante 1 hora. A mistura da reação foi diluída com NaHCO₃ aquoso saturado e o produto extraído com EtOAc. Todos os orgânicos foram combinados, lavados com água salgada, secos sobre K₂CO₃, concentrados em vácuo para produzir 0,23 g (0,89 mmol, 96%) do produto desejado. FDMS: $M^+ + 1 = 260$. Anal. calc. para C₁₂H₁₇FNO₄: C, 55,59; H, 7,00; N, 5,40. Determinado: C, 55,56; H, 6,79; N, 5,21.

(c) Ácido (1*S**,2*R**,4*S**,5*S**,6*S**)-2-Amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. Uma solução do produto do passo (b) (0,12 g, 0,46 mmol) numa mistura 1:1 de NaOH 1*N*:THF (20 mL de volume total) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação foi então ajustada a pH = 12 com HCl 6*N* e purificada via cromatografia de troca aniônica (resina de troca iônica Bio-Rad® AG1-X8. Ácido acético 3*N* como eluente. Recristalização a partir de H₂O/2-propanol (1:1) produziu 0,04 g (0,20 mmol, 49%) do produto desejado. mp = dec >260 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 204$. Anal. calc. para C₈H₁₀FNO₄·0,45 NaCl: C, 41,87; H, 4,39; N, 6,10. Determinado: C, 41,91; H, 4,00; N, 5,76.

Exemplo 8

Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2,4-Diaminobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



(a) (1*S**,2*S**,4*S**,5*R**,6*R**)-2-*N*-*t*-butiloxicarbonil-amino-4-(*p*-toluenossulfonilo)biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxato de dietilo. Cloreto de *p*-toluenossulfonilo (5,3 g, 28 mmol) foi adicionado a uma solução do produto do Exemplo 4(a) (5,0 g, 14 mmol) em piridina (25 mL) e a mistura da reacção resultante agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reacção foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com CuSO₄ aquoso e saturado para remover a piridina. Os orgânicos foram lavados com água salgada, secos sobre MgSO₄ e concentrados sob pressão reduzida para produzir o produto bruto o qual foi purificado por cromatografia em SiO₂ (HPLC: 10% EtOAc/hexanos a 50% EtOAc/hexanos) para obter 6,55 g (91%, 12.8 mmol) do produto desejado como uma espuma branca. FDMS: $M^+ + 1 = 512$. Anal. calc. para C₂₄H₃₃NO₉S: C, 56,35; H, 6,50; N, 2,74. Determinado: C, 56,48; H, 6,44; N, 2,60.

(b) (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-*N*-*t*-butiloxicarbonilamino-4-azidobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxato de dietilo. Uma solução do produto do passo (a) (6,35 g, 12,4 mmol) e NaN₃ (2,42 g, 37.2 mmol) em DMSO (15 mL) foi aquecida a 35 °C durante 3 dias. A mistura da reacção foi diluída com H₂O e o produto extraído com EtOAc. Todos os orgânicos foram combinados, lavados com água salgada, secos sobre MgSO₄, e concentrados sob pressão reduzida para produzir a azida bruta a qual foi purificada por filtração em vazio através de SiO₂ (20% EtOAc/hexanos a 50% EtOAc/hexanos) para produzir 4,68 g (98%, 12.2 mmol) do produto desejado como um sólido ceroso. FDMS: $M^+ + 1 = 512$. Anal. calc para C₁₇H₂₆N₄O₆•0.1 hexanos: C, 54,06; H, 7,06; N, 14,33. Determinado: C, 53,94; H, 6,88; N, 14,30.

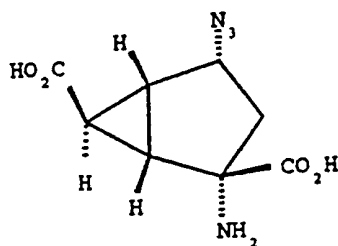
(c) (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-*N*-*t*-butiloxicarbonilamino-4-amino-biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Trifenilfosfina (2,90 g, 11 mmol) foi adicionada numa porção a uma solução do produto do passo (b) (3,5 g,

9,2 mmol) em THF/H₂O (5:1) e agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação foi diluída com EtOAc e lavada com NaOH 0,5N (3X). os orgânicos foram combinados, lavados com H₂O depois água salgada, secos sobre K₂CO₃, concentrados sob pressão reduzida e purificados por cromatografia em SiO₂ (HPLC: SiO₂ (10% EtOAc/hexanos a 50% EtOAc/hexanos) para produzir 2,03 g (62%, 5,7 mmol) do produto desejado como uma espuma. FDMS: M⁺ + 1 = 357. Anal. calc. para C₁₇H₂₈N₂O₆: C, 57,30; H, 7,92; N, 7,86. Determinado: C, 57,02; H, 7,73; N, 7,72.

(d) Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2,4-Diaminobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. O produto do passo (c) foi aquecido em refluxo em HCl 1N durante a noite. A mistura da reação foi ajustada a pH = 2 com NaOH 1N e purificada por cromatografia de troca catiónica (Dowex® 50X8-100: 10% piridina/H₂O). O produto resultante foi recristalizado de 2-propanol/H₂O (1:1) para produzir 0,09 g (45%, 0,45 mmol) do produto desejado como um sólido branco. mp = > 275 °C. FDMS: M⁺ + 1 = 201. Anal. calc. para C₈H₁₂N₂O₄•0,5 H₂O: C, 45,93; H, 6,26; N, 13,39. Determinado: C, 45,66; H, 7,45; N, 13,32.

Exemplo 9

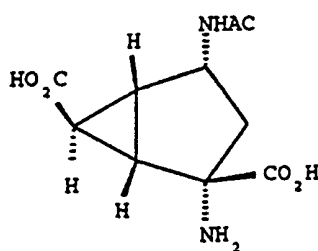
Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2,Amino-4-azidobiciclo-
[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



Uma solução do produto do Exemplo 8(b) (0,25 g, 0,65 mmol), em EtOAc (30 mL) foi arrefecido a 0 °C e purgado com HCl gasoso anidro até se atingir a saturação da solução. A mistura da reacção foi agitada a 0 °C durante duas horas, concentrada à secura, e o sólido resultante agitado numa mistura 1:1 de NaOH 1N:THF (20 mL de volume total) à temperatura ambiente durante a noite. O THF foi removido sob pressão reduzida, a mistura aquosa ajustada a pH = 12 com HCl 1N, e purificada por cromatografia de troca aniónica (Bio-Rad® AG1-X8: forma acetato convertida à forma de hidróxido, eluída com ácido acético 3N) para produzir 0,10 g (0,44 mmol, 68%) do produto desejado. mp = dec > 270 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 227$. Anal. calc. para $C_8H_{10}N_4O_4 \cdot 0,2 \text{ AcOH}$: C, 42,36; H, 4,57; N, 23,52. Determinado: C, 41,96; H, 4,54; N, 23,55.

Exemplo 10

Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2,Amino-4-acetamidobiciclo-
[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



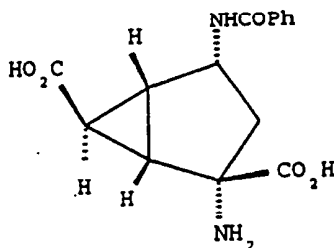
(a) (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-N-*t*-butiloxycarbonilamino-4-acetamidobicyclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Cloreto de acetilo (0,09 g, 1,1 mmol) foi adicionado gota à gota a uma solução a 0 °C do produto do Exemplo 8(c) (0,35 g, 1,0 mmol) e trietilamina (0,20 g, 2,0 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL), e a mistura da reacção resultante deixada aquecer à temperatura ambiente por agitação durante a noite. A mistura da reacção foi diluída com Et_2O , lavada com NaHSO_4 aquoso depois água salgada, seco sobre MgSO_4 e concentrado em

vazio para produzir a acetamida bruta a qual foi purificada por PC-TLC (10% EtOAc/hexanos a 67% EtOAc/hexanos) para produzir 0,35 g (88%, 0,88 mmol) do produto desejado como um sólido branco. mp = dec 85 - 95 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 399$. Anal. calc. para $C_{19}H_{30}N_2O_7$: C, 57,27; H, 7,58; N, 7,03. Determinado: C, 57,41; H, 7,28; N, 6,94.

(b) Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-acetamidobiciclo-[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. Uma solução do produto do passo (a) (0,30 g, 0,75 mmol), em EtOAc (30 mL) foi arrefecida a 0 °C e purgada com HCl gasoso anidro até se atingir a saturação da solução. A mistura da reacção foi agitada a 0 °C durante duas horas, concentrada à secura, e o sólido resultante agitado numa mistura 1:1 de NaOH 1N:THF (20 mL de volume total) à temperatura ambiente durante a noite. O THF foi removido sob pressão reduzida, a mistura aquosa ajustada a pH = 2 com HCl 1N, e purificada por cromatografia de troca catiónica (Dowex® 50X8-100: eluído com 10% piridina/H₂O). Recristalização a partir de H₂O/2-propanol (1:1) produziu 0,09 g (0,37 mmol, 50%) do produto desejado. mp = > 275 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 243$. Anal. calc. para $C_{10}H_{14}N_2O_5 \cdot 0,3 NaCl$: C, 46,24; H, 5,43; N, 10,78. Determinado: C, 45,93; H, 5,50; N, 10,88.

Exemplo 11

Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-benzoilaminobiciclo-[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico

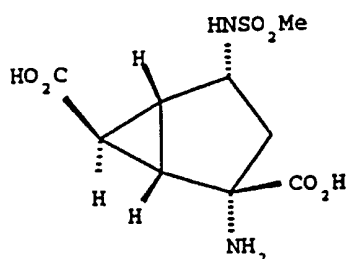


(a) (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-*N*-*t*-butiloxycarbonilamino-4-benzoilaminobicyclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Cloreto de benzoilo (0,16 g, 1,1 mmol) foi adicionado gota à gota a uma solução a 0 °C do produto do Exemplo 8(c) (0,35 g, 1,0 mmol) e trietilamina (0,20 g, 2,0 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL), e a mistura da reação resultante deixada aquecer à temperatura ambiente por agitação durante a noite. A mistura da reação foi diluída com Et₂O, lavada com NaHSO₄ aquoso depois água salgada, seco sobre MgSO₄ e concentrado em vazio para produzir a amida bruta a qual foi purificada por PC-TLC (10% EtOAc/hexanos a 67% EtOAc/hexanos) para produzir 0,31 g (67%, 0,67 mmol) do produto desejado como uma espuma branca. FDMS: $M^+ + 1 = 461$. Anal. calc. para C₂₄H₃₂N₂O₇: C, 62,59; H, 7,00; N, 6,08. Determinado: C, 62,75; H, 6,70; N, 5,99.

(b) Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-benzoilaminobicyclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. Uma solução do produto do passo (a) (0,30 g, 0,75 mmol), em EtOAc (30 mL) foi arrefecida a 0 °C e purgada com HCl gasoso anidro até se atingir a saturação da solução. A mistura da reação foi agitada a 0 °C durante duas horas, concentrada à secura, e o sólido resultante agitado numa mistura 1:1 de NaOH 1N:THF (20 mL de volume total) à temperatura ambiente durante a noite. O THF foi removido sob pressão reduzida, a mistura aquosa ajustada a pH = 2 com HCl 1N, e purificada por cromatografia de troca catiónica (Dowex® 50X8-100: eluído com 10% piridina/H₂O). Recristalização a partir de H₂O/2-propanol (1:1) produziu 0,095 g (0,31 mmol, 58%) do produto desejado. mp = dec > 275 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 305$. Anal. calc. para C₁₅H₁₆N₂O₅•0,3 2-propanol: C, 59,25; H, 5,75; N, 8,69. Determinado: C, 59,50; H, 5,65; N, 8,32.

Exemplo 12

Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-(metanossulfonilamino)-
-biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



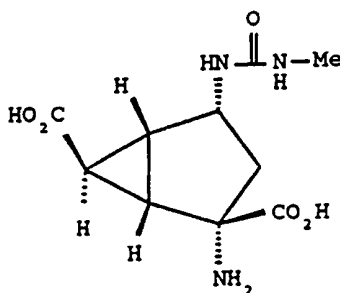
(a) (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-*N*-*t*-butyloxycarbonilamino-4-(metanossulfonilamino)biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Cloreto de metanossulfonilo (0,13 g, 1,1 mmol) foi adicionado gota à gota a uma solução a 0 °C do produto do Exemplo 8(c) (0,35 g, 1,0 mmol) e trietilamina (0,21 g, 2,0 mmol) em CH₂Cl₂ (25 mL), e a mistura da reação resultante agitada a 0 °C durante 1 hora. A mistura da reação foi diluída com EtOAc, lavada com NaHSO₄ aquoso depois água salgada, seco sobre MgSO₄ e concentrado em vazio para produzir a metilsulfonamida bruta a qual foi purificada por PC-TLC (10% EtOAc/hexanos a 67% EtOAc/hexanos) para produzir 0,44 g (99%, 1,0 mmol) do produto desejado como uma espuma branca. FDMS: $M^+ + 1 = 435$. Anal. calc. para C₁₈H₃₀N₂O₈S: C, 49,76; H, 6,96; N, 6,45; S, 7,38. Determinado: C, 50,04; H, 6,68; N, 6,21; S, 7,38.

(b) Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-(metanossulfonilamino)-biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. Uma solução do produto do passo (a) (0,40 g, 0,92 mmol), em EtOAc (30 mL) foi arrefecida a 0 °C e purgada com HCl gasoso anidro até se atingir a saturação da solução. A mistura da reação foi agitada a 0 °C durante duas horas, concentrada à securo, e o sólido resultante agitado numa mistura 1:1 de NaOH 1N:THF (20 mL de volume total) à

temperatura ambiente durante a noite. O THF foi removido sob pressão reduzida, a mistura aquosa ajustada a pH = 2 com HCl 1N, e purificada por cromatografia de troca catiónica (Dowex® 50X8-100: eluído com 10% piridina/H₂O). Recristalização a partir de H₂O/2-propanol (1:1) produziu 0,13 g (0,46 mmol, 50%) do produto desejado. mp = > 275 °C. FDMS: M⁺ + 1 = 279. Anal. calc. para C₉H₁₄N₂O₆: C, 38,84; H, 5,07; N, 10,07. Determinado: C, 39,01; H, 5,21; N, 10,07.

Exemplo 13

Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-(metilaminocarbonilamino)-biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



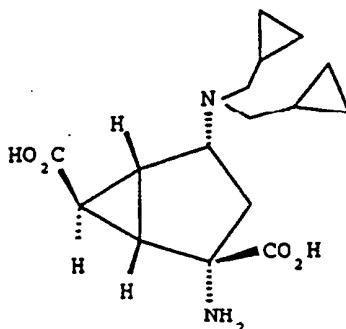
(a) (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-Dietil-2-N-*t*-butyloxycarbonilamino-4-(metilaminocarbonilamino)biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato. Isocianato de metilo (0,07 g, 1,2 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução a 0 °C do produto do Exemplo 8(c) (0,35 g, 1,0 mmol) em CH₂Cl₂ (25 mL), e a mistura da reacção resultante deixada aquecer à temperatura ambiente por agitação durante a noite. A mistura da reacção foi diluída com EtOAc, lavada com NaHSO₄ aquoso depois água salgada, seco sobre MgSO₄ e concentrado em vazio para produzir a metilureia bruta a qual foi purificada por PC-TLC (10% EtOAc/hexanos a 50% EtOAc/hexanos) para produzir 0,35 g (85%, 0,85 mmol) do produto desejado como uma espuma branca. FDMS: M⁺ + 1 = 414. Anal. calc. para

$C_{19}H_{31}N_3O_7 \cdot 0,5 H_2O$: C, 54,01; H, 7,63; N, 9,95. Determinado: C, 53,81; H, 7,52; N, 10,64.

(b) Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-(metilaminocarbonil-amino)biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. Uma solução do produto do passo (a) (0,30 g, 0,72 mmol), em EtOAc (30 mL) foi arrefecida a 0 °C e purgada com HCl gasoso anidro até se atingir a saturação da solução. A mistura da reacção foi agitada a 0 °C durante uma hora, concentrada à secura, e o sólido resultante agitado numa mistura 1:1 de NaOH 1N:THF (20 mL de volume total) à temperatura ambiente durante a noite. O THF foi removido sob pressão reduzida, a mistura aquosa ajustada a pH = 2 com HCl 1N, e purificada por cromatografia de troca catiónica (Dowex® 50X8-100: eluído com 10% piridina/H₂O). Recristalização a partir de H₂O/2-propanol (1:1) produziu 0,12 g (0,46 mmol, 64%) do produto desejado. mp = > 275 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 258$. Anal. calc. para $C_{10}H_{15}N_3O_5 \cdot 0,1 H_2O$: C, 46,37; H, 5,91; N, 16,22. Determinado: C, 46,03; H, 6,01; N, 16,12.

Exemplo 14

Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-(*N,N*-diciclopropilmetilamino)biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



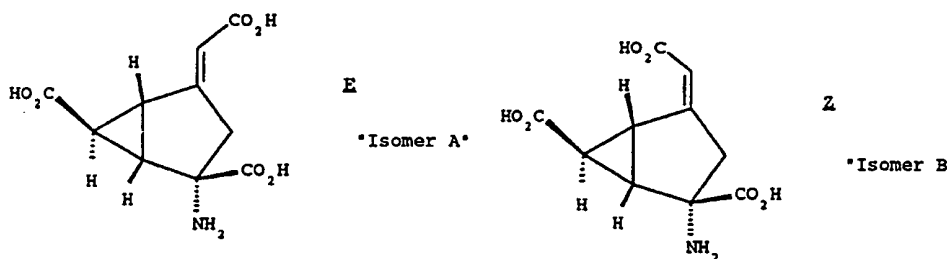
(a) (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-*N*-*t*-butiloxycarbonilamino-4-(*N*,*N*-díciclopropilmetilamino)bíciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Brometo de ciclopropilmetilo (0,27 g, 2,0 mmol) foi adicionado gota à gota a uma solução à temperatura ambiente do produto do Exemplo 8(c) (0,32 g, 0,90 mmol) e trietilamina (0,30 g, 3,0 mmol) em CH₃CN (25 mL), e a mistura da reacção resultante agitada durante a noite. A mistura da reacção foi concentrado em vazio e purificada por PC-TLC (10% EtOAc/hexanos a 67% EtOAc/hexanos) para produzir 0,33 g (78%, 0,70 mmol) do produto desejado como um óleo amarelo claro. FDMS: $M^+ + 1 = 465$. Anal. calc. para C₂₅H₄₀N₂O₆: C, 64,63; H, 8,68; N, 6,03. Determinado: C, 64,38; H, 8,60; N, 5,93.

(b) Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-(*N*,*N*-díciclopropilmetilamino)bíciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. Uma solução do produto do passo (a) (0,28 g, 0,61 mmol), em EtOAc (30 mL) foi arrefecida a 0 °C e purgada com HCl gasoso anidro até se atingir a saturação da solução. A mistura da reacção foi agitada a 0 °C durante quatro horas, concentrada à securo, e o sólido resultante agitado numa mistura 1:1 de NaOH 1N:THF (20 mL de volume total) à temperatura ambiente durante a noite. O THF foi removido sob pressão reduzida, a mistura aquosa ajustada a pH = 2 com HCl 1N, e purificada por cromatografia de troca catiónica (Dowex® 50X8-100: eluído com 10% piridina/H₂O). Recristalização a partir de H₂O/2-propanol (1:1) produziu 0,15 g (0,49 mmol, 80%) do produto desejado. mp = dec > 275 °C. FDMS: $M^+ + 1 = 309$. Anal. calc. para C₁₆H₂₄N₂O₄•0,6 H₂O: C, 60,21; H, 7,96; N, 8,78. Determinado: C, 59,92; H, 7,99; N, 8,93.

Exemplo 15

Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-*Z*-carboximetilenobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico

Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-*E*-carboximetilenobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



(a) (1*S**,2*S**,4*R**,6*S**)-2-*N*-*tert*-butiloxycarbonil)-amino-4-benziloxycarbonil)metileno biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Isómeros A e B. O sal de sódio do benzildietilfosfonacetato foi preparado por adição da bis(trimetilsili)-amida de sódio (4,2 mmol) a uma solução de benzildietilfosfonacetato (1,2 g, 4,2 mmol) em tolueno anidro a 0 °C. O sal de sódio foi rapidamente adicionado à solução do produto do Exemplo 5(a) (1,0 g, 2,8 mmol) em tolueno anidro a 0 °C e agitado durante 15 minutos. A reacção foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada até se determinar que estava completa por TLC. HCl 1N foi adicionado e a mistura da reacção foi extraída usando acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso e secos sobre MgSO₄. Os orgânicos foram concentrados e o produto bruto purificado usando HPLC (EtOAc/hexanos) para produzir 1,3 g (94%) de uma mistura de dois isómeros. FDMS: $M^+ - 1 = 486$. Anal. calc. para C₂₆H₃₃N₁O₈: C, 64,05; H, 6,82; N, 2,87. Determinado: C, 64,04; H, 6,87; N, 2,96.

(b) (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-amino-4-*E*-(benziloxicarbonil) metilenobicciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Isómero A e (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-amino-4-*Z*-(benziloxicarbonil) metilenobicciclo [3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Isómero B. HCl (g) anidro foi borbulhado numa solução do produto do passo (a) (0,4 g, 0,82 mmol) em EtOAc a 0 °C. A reacção foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada até se julgar completa por TLC. Os orgânicos foram distribuídos sobre NaHCO₃ aquoso, secos sobre K₂CO₃, e concentrados em vazio. Purificação por HPLC (EtOAc/hexanos) produziu 0,154 g (48%) do isómero A e 0,13 g (41%) do isómero B.

Isómero A: FDMS: $M^+ + 1 = 388$. Anal. calc. para C₂₁H₂₅N₁O₆: C, 65,10; H, 6,50; N, 3,62. Determinado: C, 64,91; H, 6,40; N, 3,83.

Isómero B: FDMS: $M^+ + 1 = 388$. Anal. calc. para C₂₁H₂₅N₁O₆ + 0,5 eq. CH₂Cl₂: C, 60,07; H, 6,10; N, 3,26. Determinado: C, 60,33; H, 6,05; N, 3,43.

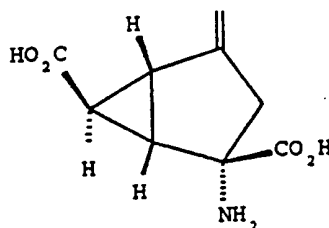
(c) Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-*E*-carboximetilenobicciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. O produto do passo (b), isómero A (0,134 g, 0,35 mmol), foi agitado em 5 mL de NaOH 2N e 2 mL de THF durante 5 horas. A reacção foi ajustada a pH = 7 com HCl 1N e concentrada à secura. O sólido resultante foi reconstituído em água a pH = 10 e aplicado numa resina de troca aniónica (Bio-Rad® AG1-X8, eluída com ácido acético 2N) para produzir 0,038 g (45%) do produto desejado. FDMS: $M^+ + 1 = 242$. Anal. calc. para C₁₀H₁₁NO₆ + 0,14 eq. NaCl: C, 48,16; H, 4,44; N, 5,62. Determinado: C, 48,15; H, 4,29; N, 5,36.

(d) Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-*Z*-carboximetilenobicciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. O produto do passo (b), isómero B (0,107 g, 0,28 mmol), foi agitado em 5 mL de NaOH 2N e 2 mL de THF durante 5 horas.

A reacção foi ajustada a pH = 7 com HCl 1N e concentrada à secura. O sólido resultante foi reconstituído em água a pH = 10 e aplicado numa resina de troca aniónica (Bio-Rad® AG1-X8, eluída com ácido acético 2N) para produzir 0,050 g (75%) do produto desejado. FDMS: $M^+ + 1 = 242$. Anal. calc. para $C_{10}H_{11}NO_6 + 1,0 \text{ eq. } H_2O$: C, 46,34; H, 5,06; N, 5,40. Determinado: C, 46,43; H, 5,04; N, 5,45.

Exemplo 16

Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-metilenobiciclo-[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



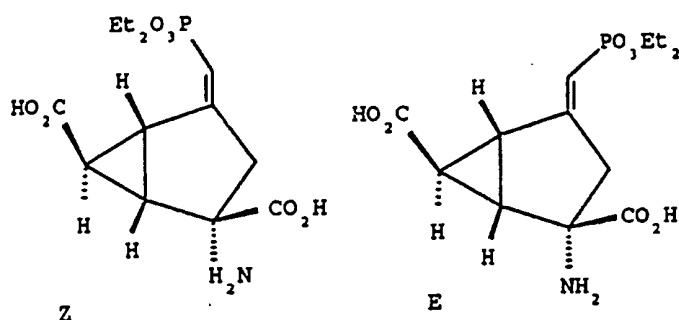
(a) (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl)-amino-4-metilenobicyclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Bis(trimetilsilil)amida de sódio (4,2 mmol) foi adicionada a uma suspensão de brometo de metiltrifenilfosfónio (1,5 g, 4,2 mmol) em THF anidro a 0 °C. Uma solução do produto do Exemplo 5(a) (0,75 g, 2,1 mmol) em THF anidro foi adicionado ao vaso da reacção e agitada durante a noite a 0 °C. HCl 1N foi adicionado e a mistura da reacção foi extraída usando acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso e secas com MgSO₄. Os orgânicos foram concentrados e o produto bruto foi purificado usando HPLC (EtOAc/hexanos) para produzir 0,52 g (70%) do produto desejado. FDMS: $M^+ + 1 = 354$.

(b) Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-metilenobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. O produto do passo (a) (0,36 g, 1,0 mmol) foi agitado em 1 ml de TFA durante 1 hora, concentrado e dissolvido em 5 mL de THF. A reacção foi ajustada a pH = 13-14 com NaOH 1N e agitado durante 2 horas. A mistura da reacção foi concentrada e ajustada a pH = 10 com HCl 1N. O material resultante foi aplicado numa resina de troca aniónica (Bio-Rad® AG1-X8, eluída com ácido acético 1N) para produzir 0,061g (31%) do produto desejado. FDMS: $M^+ + 1 = 198$. Anal. calc. para $C_9H_{11}NO_4 + 0,25$ eq de H_2O : C, 53,60; H, 5,75; N, 6,94; Determinado: C, 53,65; H, 5,64, 6,85.

Exemplo 17

Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-(*Z*)-(dietilfosfonometileno)-biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico

Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-(*E*)-(dietilfosfonometileno)-biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



(a) (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl)-amino-4-((*E* e *Z*)-dietilfosfonometileno)biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Isómeros A e B. O sal de sódio do tetraetilmilenodifosfonato foi preparado por adição da bis(trimetilsili)-amida de sódio (2,1 mmol) a uma solução de

tetraetilmetileno-difosfonato (0,6 g, 2,1 mmol) em tolueno anidro a 0 °C. O sal de sódio foi rapidamente adicionado à solução do produto do Exemplo 5(a) (0,5 g, 1,4 mmol) em tolueno anidro a 0 °C e agitado durante 15 minutos. A reacção foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada até se determinar que estava completa por TLC. HCl 1N foi adicionado e a mistura da reacção foi extraída usando acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso e secos sobre MgSO₄. Os orgânicos foram concentrados e o produto bruto purificado usando HPLC (EtOAc/hexanos) para produzir 0,190 g (28%) de isómero A e 0,119 g de isómero B.

Isómero A (isómero E): FDMS: $M^+ - 1 = 490$. Massa exacta calc. para C₂₂H₃₆NO₉P: 490,2206. Determinado 490,2202.

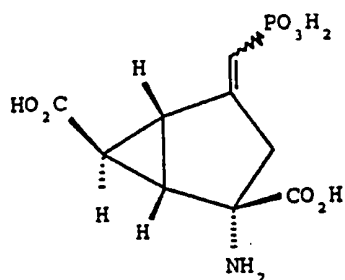
Isómero A (isómero Z): FDMS: $M^+ - 1 = 490$

(b) Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-(Z)-dietilfosfonometilenobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico O produto do passo (a), Isómero A (0,15 g, 0,31 mmol) foi agitado em 2 ml de TFA durante 1 hora, concentrado e dissolvido em 5 mL de THF. A reacção foi então tratada com 2 mL de NaOH 1N durante 5 horas. A mistura da reacção foi concentrada e ajustada a pH = 10 com HCl 1N. O material resultante foi aplicado numa resina de troca aniónica (Bio-Rad® AG1-X8), eluída com HCl 1N e recristalizada em H₂O para produzir 0,03g (27%) do produto desejado. FDMS: $M^+ + 1 = 334$. Anal. calc. para C₁₃H₂₀NO₇P + 2,6 eq de HCl: C, 36,48; H, 5,32; N, 3,27; Determinado: C, 36,33; H, 5,50, 3,72.

Os outros dois compostos do título são preparados de uma maneira similar, começando respectivamente a partir do Isómero B ou Isómero C.

Exemplo 18

Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-fosfonometilenobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



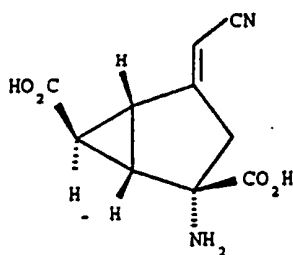
(a) Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-fosfonometilenobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. O produto do exemplo 17(a), Isómero A (0,15 g, 0,31 mmol), foi agitado em 2 mL de TFA durante 1 hora e concentrado. O material resultante da reacção foi tratado com HCl 6N em refluxo durante a noite, concentrado e o produto resultante foi triturado em H₂O e IPA para produzir 0,005 g (5%) do produto desejado.

FDMS: $M^+ + 1 = 278$.

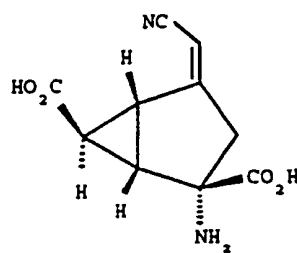
Exemplo 19

Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-Z-cianometilenobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico

Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-E-cianometilenobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



E



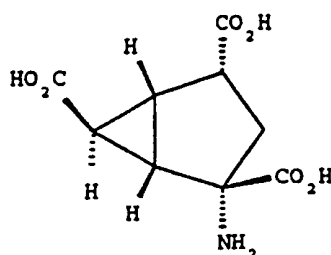
Z

(a) (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-Dietil-2-*N*-*terc*-butiloxycarbonil)-amino-4-ciano-metileno biciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato. Isómeros A e B. O sal de sódio do dietilcianometilfosfonato foi preparado por adição da bis(trimetilsili)-amida de potássio (2,6 mmol) a uma solução de dietilcianometilfosfonato em tolueno anidro (0,45 g, 2,6 mmol) a 0 °C. O sal de sódio foi rapidamente adicionado à solução do produto do Exemplo 5(a) (0,6 g, 1,7 mmol) a 0 °C e agitado durante 15 minutos. A reacção foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada até se determinar que estava completa por TLC. HCl 1N foi adicionado e a mistura da reacção foi extraída usando acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso e secos sobre MgSO₄. Os orgânicos foram concentrados e o produto bruto purificado usando HPLC (EtOAc/hexanos) para produzir 0,525 g (82%) de uma mistura de dois isómeros. Isómero A e Isómero B foram separados usando HPLC (EtOAc/hexanos). Isómero A: $M^+ + 1 = 379$. Massa exacta calc. para C₁₉H₂₆N₂O₆ (+H) = 379,1869. Determinado 379,1875. Isómero B: $M^+ = 378$.

(b) Ácido (1*S**,2*S**,5*R**,6*S**)-2-Amino-4-cianometilenobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico O produto do passo (a), Isómero A (0,15 g, 0,39 mmol) foi agitado em 5 ml de TFA durante 1 hora, concentrado e dissolvido em 5 mL de THF. A reacção foi então tratada com 5 mL de NaOH 1N durante 5 horas. A mistura da reacção foi ajustada a pH = 7 com HCl 1N e concentrada à secura. O sólido resultante foi reconstituído em água e o foi ajustado a pH = 10, aplicado numa resina de troca aniónica (Bio-Rad® AG1-X8), eluído com ácido acético 2N, para produzir 0,032 g (36%) do produto desejado. FDMS: $M^+ + 1 = 223$. Anal. calc. para C₁₀H₁₀N₂O₄ + 0,3 eq de H₂O: C, 52,77; H, 4,69; N, 12,31; Determinado: C, 52,53; H, 4,76; N, 12,17.

Exemplo 20

Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*S**,6*S**)-2-Aminobiciclo-
[3.1.0]-hexano-2,4,6-tricarboxílico



(a) (1*S**,2*S**,4*R**,5*S**,6*S**)-2-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl)-amino-4-cianobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. A uma solução do produto do Exemplo 8(a) (1,45 g, 2,84 mmol) em dimetilsulfóxido seco (20 ml) foi adicionado cianeto de sódio (700 mgs, 5 eq) e a mistura da reacção agitada durante 48 horas a 40 °C.

A mistura da reacção foi deixada arrefecer e depois deitada em água (200 ml). A fase aquosa foi extraída com éter dietílico três vezes e os extractos etéreos combinados lavados com água e secos sobre sulfato de magnésio. Filtração e evaporação *in vacuo* produziu uma espuma amarela (880 mg). Este produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente éter dietílico 25% hexano), para dar o nitrilo desejado como uma goma límpida (670 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1,30 (6H, t, CO₂CH₂CH₂ x 2), 1,42 (9H, s, *t*-Butil), 1,58 (1H, dd, C₃ - H), 2,10 (1H, dd, C₆ - H), 2,30 (2H, m, C₁ - H + C₅ - H), 3,05 (1H, dd, C₃ - H), 3,55 (1H, m, C₄ - H), 4,20 (4H, m, -CO₂CH₂CH₃ x 2), 5,40 (1H, s, NH).

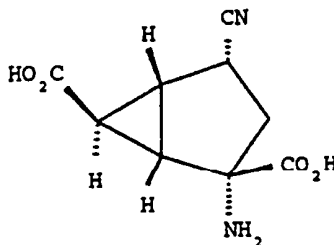
(b) Ácido (1*S**,2*S**,4*R**, 5*R**,6*S**)-2-Aminobiciclo[3.1.0]-hexano-2,4,6-tricarboxílico. Uma mistura do produto do passo (a) (64 mg, 0,175 mmol) e ácido clorídrico 2 M (2 ml) foi aquecida a 90 °C num vaso selado durante 48 horas.

Após arrefecimento, a mistura da reacção foi evaporada *in vacuo* para dar um sólido branco. (80 mg), o qual foi dissolvido na quantidade mínima de água e purificado por cromatografia de troca catiónica (Dowex 50X8-100; coluna eluída sequencialmente com H₂O, H₂O:THF 1:1 e novamente H₂O. O aminoácido foi finalmente eluído com H₂O:piridina 9:1). A piridina foi removida *in vacuo* e o sólido residual redissolvido em água e liofilizado para dar o aminoácido desejado como um sólido branco e leve (38 mg). Mpt. > 300 °C.

¹H NMR (300 MHz, D₂O, δ ppm): 1,35 (1H, dd, C₃-H), 1,65 (1H, dd, C₆-H), 1,90 (1H, m, C₅-H), 2,00 (2H, m, C₁-H + C₃-H), 3,18 (1H, m, C₄-H).

Exemplo 21

Ácido (1*S**,2*S**,4*R**, 5*S**,6*S**)-2-Amino-4-cianobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



(a) Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*S**,6*S**)-2-(*N*-*tert*-butiloxycarbonil)-amino-4-cianobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. A uma solução do produto do

Exemplo 20 (a) (200 mg, 0,55 mmol) em tetra-hidrofurano (2 ml) foi adicionado solução de hidróxido de lítio 1 molar (1,2 ml) e a mistura agitada à temperatura ambiente durante 8 horas.

A mistura da reacção foi diluída com água, acidificada com ácido clorídrico 1 molar, e extraída três vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio saturada, seco sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados *in vacuo* para dar um vidro branco (180 mg).

O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente acetato de etilo 5% ácido acético glacial) para dar o ácido dicarboxílico desejado como um sólido branco (120 mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 1,38 (9H, s, t-butil), 1,58 (1H, dd, C₃-H), 1,82 (1H, dd, C₆-H), 2,22 (1H, m, C₅-H), 2,36 (1H, m, C₁-H), 2,60 (1H, dd, C₃-H), 3,40 (1H, m, C₄-H), 7,30 (1H, s, NH).

(b) Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*S**,6*S**)-2-amino-4-cianobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. O produto do passo (a) (120 mg, 0,38 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (5 ml) e agitado à temperatura ambiente durante 2 horas.

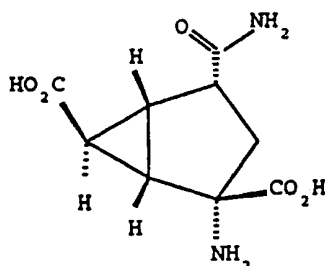
A mistura da reacção foi evaporada *in vacuo*, o resíduo redissolvido em água e evaporado *in vacuo* para dar um sólido branco (62 mg). O sólido bruto foi redissolvido num mínimo de água e purificado por cromatografia de troca catiónica (Dowex 50X8-100; coluna eluída sequencialmente com H₂O, H₂O:THF 1:1 e novamente H₂O. O aminoácido foi finalmente eluído com H₂O:piridina 9:1). A piridina foi removida *in vacuo* e o sólido residual redissolvido em água e

lioofilizado para dar o aminoácido como um sólido branco leve (35 mg). Mpt. 240-242 °C.

^1H RMN (300 MHz, D_2O , δ ppm): 1,85 (1H, dd, $\text{C}_3\text{-H}$), 2,21 (1H, t, $\text{C}_6\text{-H}$), 2,42 (1H, dd, $\text{C}_1\text{-H}$), 2,60 (2H, m, $\text{C}_3\text{-H} + \text{C}_5\text{-H}$), 3,83 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$).

Exemplo 22

Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*S**,6*S**)-2-amino-4-carboxamidobiciclo-[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



(a) Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*S**,6*S**)-2-(*N*-*tert*-butiloxycarbonil)amino-4-carboxamidobiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. A uma solução do produto do Exemplo 20(a) (145 mg, 0,40 mmol) em etanol absoluto (1 ml) a 0-5 °C foi adicionado (1) peróxido de hidrogénio a 30% (0,157 ml) (2) hidróxido de sódio 6M (0,20 ml). A mistura da reacção foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante mais 4 horas, quando foi diluída com mais água (4 ml).

Após 72 horas a mistura da reacção foi acidificada com ácido clorídrico 2M e extraída três vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos

combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio saturada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados *in vacuo* para dar um sólido branco (84 mg). O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente acetato de etilo 5% ácido acético glacial) para dar o ácido desejado como um sólido branco (34 mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 1,42 (9H, s, t-butil), 1,65 (1H, dd, C₃-H), 1,75 (1H, s largo, C₆-H), 2,08 (2H, m, C₁-H + C₃-H), 2,14 (1H, m, C₅-H), 3,10 (1H, m, C₄-H), 6,90 (1H, s, NH), 7,44 (1H, s, NH), 7,64 (1H, s, NH), 12,35 (2H, bossa larga, 2 X CO₂H).

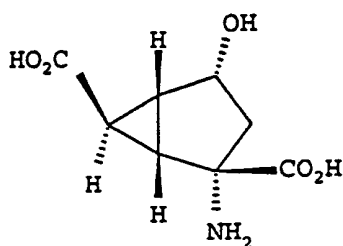
(b) Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*S**,6*S**)-2-amino-4-carboxamidobiciclo-[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico. Uma solução do produto do passo (a) (34 mg, 0,1 mmol) em ácido trifluoroacético (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas.

A mistura da reacção foi depois evaporada *in vacuo* à secura, redissolvida em água e depois evaporada *in vacuo* a 70 °C. O sólido bruto foi dissolvido no volume mínimo de água e purificado por cromatografia de troca catiónica (Dowex 50X8-100; coluna eluída sequencialmente com H₂O, H₂O:THF 1:1 e novamente H₂O. O aminoácido foi finalmente eluído com H₂O:piridina 9:1). A piridina foi removida *in vacuo* e o sólido residual redissolvido em água e liofilizado para dar o aminoácido como um sólido branco leve (12 mg). Mpt. 260-262 °C (dec).

^1H NMR (300 MHz, D₂O δ ppm): 1,95 (1H, dd, C₃-H), 2,30 (1H, d, C₆-H), 2,42-2,64 (3H, m, C₁-H + C₃-H + C₅-H), 3,78 (1H, m, C₄-H).

Exemplo 23

Ácido (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*R**)-2-amino-4-hidroxibiciclo-
[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxílico



(a) (1*S**,2*S**,4*R**,5*R**,6*R**)-2-*N*-*t*-butiloxi-carbonilamino-4-hidro-
xibiciclo[3.1.0]-hexano-2,6-dicarboxilato de dietilo. Superóxido de potássio 0,52
g, 7,4 mmol) foi adicionado numa porção a uma solução do produto do Exemplo
8a (1,90 g, 3,7 mmol) a 0 °C em DMSO anidro (20 ml). Após completar a adição
o banho de arrefecimento foi removido e a mistura da reacção deixada aquecer à
temperatura ambiente com agitação durante 2 horas. A mistura da reacção foi
diluída com EtOAc, lavada com Na₂S₂O₃ aquoso saturado, seco sobre MgSO₄ e
concentrado a pressão reduzida para produzir o carbinol bruto o qual foi
purificado por PC-TLC (rotor SiO₂ 4 mm-10% EtOAc/hexanos a 50%
EtOAc/hexanos) para produzir 0,29 g (22%, 0,81 mmol) do produto desejado
como uma espuma branca. FDMS: $M^+ + 1 = 258$. Anal. calc. para
C₁₇H₂₇NO₇•0,75 H₂O: C, 55,05; H, 7,74; N, 3,78. Determinado: C, 55,39; H,
7,63; N, 3,38.

(b) Uma solução do produto do passo (a) (0,24 g, 0,67
mmol), em EtOAc (30 ml) foi arrefecida a 0 °C e purgada com HCl gasoso
anidro até a solução atingir a saturação. O banho de arrefecimento foi removido e

a mistura da reacção agitada à temperatura ambiente durante duas horas, concentrado à secura, e o sólido resultante agitado numa mistura 1:1 de NaOH 1N:THF (volume total 20 ml) à temperatura ambiente durante a noite. A reacção foi ajustada a pH = 7 com HCl 1N e concentrada a pressão reduzida. Os sólidos resultantes foram reconstituídos em H₂O, ajustados a pH = 12 com NaOH 1N, e purificado por cromatografia de troca aniónica (Bio-Rad® AG1-X8: forma acetato convertida na forma hidróxido, eluída com ácido acético) para produzir 0,12 g (0,58 mmol, 86%) do produto desejado. mp = dec > 270 °C. FDMS: M⁺ + 1 = 202. *Anal. calc. para C₈H₁₁NO₅: C, 47,76, H, 5,51, N, 6,96. Determinado: C, 47,51; H, 5,80; N, 6,72.*

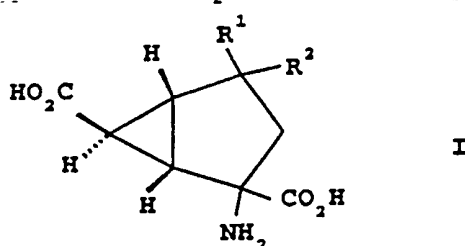
Lisboa, 18 de Janeiro de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula



no qual

(a) R^1 representa fluoro, XOR^3 , XNR^4R^5 , SO_3H , tetrazol-5-ilo, CN ou $PO_3R^6_2$ e R^2 representa hidrogénio; ou

(b) R^1 e R^2 cada representa fluoro; ou

(c) R^1 e R^2 juntos representam $=O$, $=NOR^7$ ou $=CR^8R^9$; ou

(d) um de R^1 e R^2 representa amino e o outro representa carboxilo;

ou

(e) R^1 representa N_3 , $(CH_2)_mCOOR^{3a}$, $(CH_2)_mPO_3R^{6a}_2$, $NHCONHR^{3b}$ ou $NHSO_2R^{3c}$ e R^2 representa hidrogénio, ou

(f) R^1 e R^2 juntos representam $=CHCOOR^{3b}$, $=CHPO_3R^{6a}_2$ ou $=CHCN$; e

R^3 representa um átomo de hidrogénio; um grupo (1-6C) alquilo;

um grupo (3-6C) alquênilo; um grupo (3-6C) alquinilo; um grupo aromático opcionalmente substituído; um grupo heteroaromático opcionalmente substituído; um grupo carboxílico não aromático; um grupo heterocíclico não aromático; um grupo carboxílico monocíclico não aromático fundido com um ou dois grupos monocíclicos aromáticos ou heteroaromáticos; um grupo heterocíclico monocíclico não aromático fundido com um ou dois grupos monocíclicos aromáticos ou heteroaromáticos; ou um grupo (1-6C) alquilo, (3-6C) alquênilo ou (3-6C) alquinilo o qual é substituído por um, dois ou três grupos seleccionados independentemente a partir de um grupo aromático opcionalmente substituído, um grupo heteroaromático opcionalmente substituído, um grupo carboxílico não aromático, um grupo heterocíclico não aromático, um grupo carboxílico monocíclico não aromático fundido com um ou dois grupos monocíclicos aromáticos ou heteroaromáticos e um grupo heterocíclico monocíclico não aromático fundido com um ou dois grupos monocíclicos aromáticos ou heteroaromáticos;

R^{3a} , R^{3b} e R^{3c} são como definidos para R^3 ;

X representa uma ligação, CH_2 ou CO;

m representa um inteiro desde 1 a 3;

R^4 representa COR¹⁰ ou é como definido para R^3 ;

R^5 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} são como definidos para R^3 ;

R^6 representa hidrogénio ou um grupo (1-6C) alquilo; e

R^{6a} é definido para R^6 ;

ou um éster ou amida daquele não tóxico metabolicamente lábil; ou um sal daquele farmaceuticamente aceitável.

2. Um composto como reivindicado na Reivindicação 1, no qual:

(a) R^1 representa fluoro, XOR^3 , XNR^4R^5 , SO_3H , tetrazol-5-ilo, CN ou $PO_3R^6_2$ e R^2 representa hidrogénio; ou

(b) R^1 e R^2 cada representa fluoro; ou

(c) R^1 e R^2 juntos representam $=O$, $=NOR^7$ ou $=CR^8R^9$; ou

(d) um de R^1 e R^2 representa amino e o outro representa carboxilo.

3. Um composto como reivindicado na Reivindicação 1, no qual:

(a) R^1 representa fluoro; XOR^3 ; XNR^4R^5 ; SO_3H ; tetrazol-5-ilo; CN ou $PO_3R^6_2$; X representa uma ligação, CO ou CH_2 ; R^3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo (1-6C) alquilo; um grupo fenilo o qual é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes seleccionados independentemente de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi; um grupo fenilo (1-4C) alquilo ou difenilo (1-4C) alquilo o qual é não substituído ou substituído no fenilo por um ou dois substituintes seleccionados de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi; R^4 representa hidrogénio, (1-6C) alcanoílo, benzoílo, (3-6C) cicloalquilo (1-4C) alquilo ou (1-6C) alquilo; e R^5 representa hidrogénio, (3-6C) cicloalquilo (1-4C) alquilo ou (1-6C) alquilo; e R^2 representa hidrogénio, ou

(b) R^1 e R^2 cada representa fluoro; ou

(c) R^1 e R^2 juntamente representam $=O$, $=NOH$, ou $=CR^8R^9$ nos quais cada um de R^8 e R^9 independentemente representam um átomo de hidrogénio, um grupo (1-6C) alquilo ou um grupo fenilo o qual é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes seleccionados de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi, ou

(d) um de R^1 e R^2 representam amino e o outro representa carboxilo; ou

(e) R^1 representa N_3 , CH_2COOR^{3a} , $CH_2PO_3R^{6a}$, $NHCONHR^{3b}$ ou $NHSO_2R^{3c}$; R^{3a} representa hidrogénio ou (1-6C) alquilo, R^{3b} representa (1-6C) alquilo, R^{3c} representa (1-6C) alquilo; R^2 representa hidrogénio; e cada um de R^{6a} independentemente representa hidrogénio ou (1-6C) alquilo; ou

(f) R^1 e R^2 juntamente representam $=CHCOOH$, $=CHPO_3H_2$, $=CHPO_3(C_2H_5)_2$ ou $=CHCN$.

4. Um composto como reivindicado na Reivindicação 2, no qual

(a) R^1 representa fluoro; XOR^3 ; XNR^4R^5 ; SO_3H ; tetrazol-5-ilo; CN ou PO_3R^6 ; X representa uma ligação, CO ou CH_2 ; R^3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo (1-6C) alquilo; um grupo fenilo o qual é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes seleccionados independentemente de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi; um grupo fenilo (1-4C) alquilo ou difenilo (1-4C) alquilo o qual é não substituído ou substituído no fenilo por um

ou dois substituintes seleccionados de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi; R^4 representa hidrogénio, (1-6C) alcanoílo ou (1-6C) alquilo; e R^5 representa hidrogénio ou (1-6C) alquilo; e R^2 representa hidrogénio, ou

(b) R^1 e R^2 cada representa fluoro; ou

(c) R^1 e R^2 juntamente representam $=O$, $=NOH$, ou $=CR^8R^9$ nos quais cada um de R^8 e R^9 independentemente representam um átomo de hidrogénio, um grupo (1-6C) alquilo ou um grupo fenilo o qual é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes seleccionados de halogénio, (1-4C) alquilo e (1-4C) alcoxi, ou

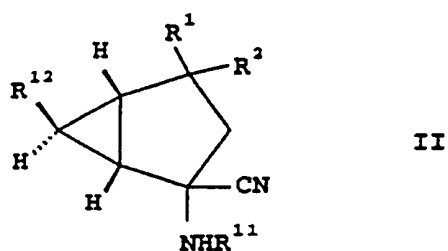
(d) um de R^1 e R^2 representam amino e o outro representa carboxilo.

5. Um composto como reivindicado na Reivindicação 1, no qual R^1 representa fluoro, hidroxilo, PO_3H_2 , metoxilo, amino, azido, acetilamino, benzoílamino, metanossulfonilamino, metilaminocarbonilamino, N,N-diciclopropilmetilo, carboxilo, ciano ou carboxamido e R^2 representa hidrogénio, ou R^1 e R^2 juntamente representam $=O$, $=NOH$, $=CHCO_2H$, $=CH_2$, $=CHPO_3(C_2H_5)_2$, $=CHPO_3H_2$ ou $=CHCN$.

6. Um composto como na Reivindicação 1, o qual é seleccionado a partir de ácido (1*S**, 2*S**, 5*R**, 6*R**)-2-amino-4-oxobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; (1*S**, 2*S**, 5*R**, 6*R**)-2-amino-4-[*anti*]-hidroximinobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; (1*S**, 2*S**, 5*R**, 6*R**)-2-amino-4-[*sin*]-hidroximinobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; (1*S**, 2*R**, 4*S**, 5*S**, 6*S**)-2-amino-4-fluorobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico; (1*S**, 2*S**, 5*R**, 6*S**)-2-amino-4-*Z*-carboximetilenobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico e (1*S**, 2*S**, 5*R**, 6*S**)-2-amino-4-metilenobiciclo[3.1.0]hexano-2,6-dicarboxílico.

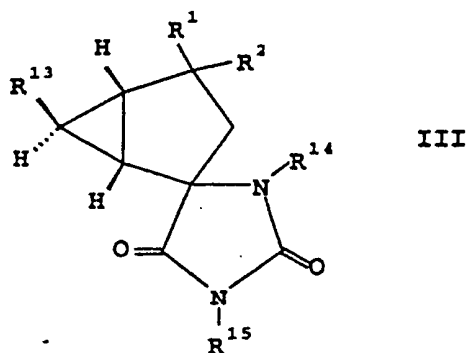
7. Um processo para a preparação de um composto como definido em qualquer uma das Reivindicações 1 a 6, o qual compreende

(a) hidrolisar um composto de fórmula



no qual R^{11} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo acilo e R^{12} representa um grupo carboxilo ou um grupo carboxilo esterificado, ou um sal daquele;

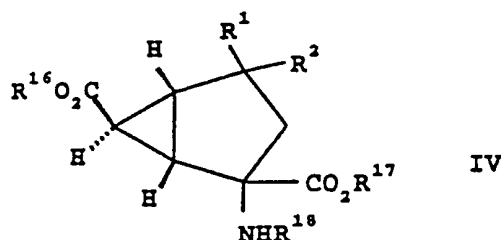
(b) hidrolisar um composto de fórmula



no qual R^{13} representa um grupo carboxilo ou um grupo carboxilo esterificado, e R^{14} e R^{15} cada representam independentemente um átomo de

hidrogénio, um grupo (2-6C) alcanoílo, um grupo (1-4C) alquilo, um grupo (3-4C) alquenilo ou um grupo fenilo (1-4C) alquilo no qual o fenilo é não substituído ou substituído por halogénio, (1-4C) alquilo ou (1-4C) alcoxi, ou um sal daquele; ou

(c) desproteger um composto de fórmula



no qual R^{18} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector de azoto e cada um de R^{16} e R^{17} independentemente representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector de carboxilo, ou um sal daquele;

após o que, se necessário e/ou desejado

(i) resolver o composto de fórmula I;

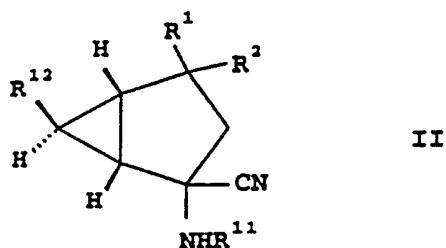
(ii) converter o composto de fórmula I num éster ou amida daquele não tóxico metabolicamente lábil; e/ou;

(iii) converter o composto de fórmula I ou um éster ou amida daquele não tóxico metabolicamente lábil num sal farmaceuticamente aceitável daquele.

8. Uma formulação farmacêutica, que compreende um composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 6 e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

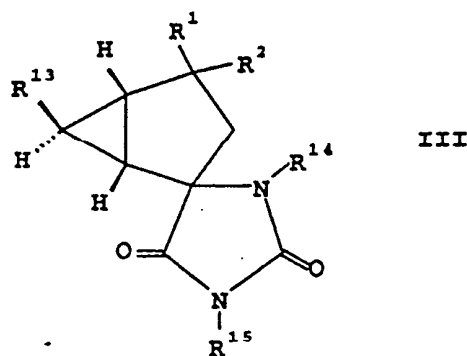
9. O uso de um composto como reivindicado na Reivindicação 1 para a manufactura de um medicamento para uso na modulação da função do receptor metabotrópico de glutamato.

10. Um composto de fórmula



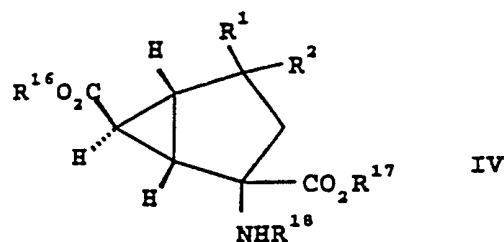
no qual R^{11} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo acilo; R^{12} representa um grupo carboxilo ou um grupo carboxilo esterificado e R^1 e R^2 são como definidos na Reivindicação 1, ou um sal daquele.

11. Um composto de fórmula



no qual R^{13} representa um grupo carboxilo ou um grupo carboxilo esterificado, e R^{14} e R^{15} cada representam independentemente um átomo de hidrogénio, um grupo (2-6C) alcanoílo, um grupo (1-4C) alquilo, um grupo (3-4C) alquenilo ou um grupo fenilo (1-4C) alquilo no qual o fenilo é não substituído ou substituído por halogénio, (1-4C) alquilo ou (1-4C) alcoxi, e R^1 e R^2 são como definidos na Reivindicação 1, ou um sal daquele.

12. Um composto de fórmula



no qual R^{18} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector de azoto e cada um de R^{16} e R^{17} independentemente representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector de carboxilo, e R^1 e R^2 são como definidos na Reivindicação 1, ou um sal daquele.

Lisboa, 18 de Janeiro de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA