



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 253**

51 Int. Cl.:

C12P 13/04 (2006.01)

C12P 13/22 (2006.01)

C12P 41/00 (2006.01)

C07C 227/18 (2006.01)

C07C 229/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05793727 .8**

96 Fecha de presentación : **11.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1840218**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54

Título: **Procedimiento para la producción de (S)- o (R)- β -aminoácidos ópticamente activos y ésteres de (R)- o (S)- β -aminoácidos ópticamente activos, y (S)- o (R)-2-alcoxiethyl ésteres de β -aminoácidos ópticamente activos.**

30

Prioridad: **08.10.2004 JP 2004-296080**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.05.2011

73

Titular/es: **UBE INDUSTRIES, Ltd.**
1978-96, Oaza Kogushi
Ube-shi Yamaguchi 755-8633, JP

72

Inventor/es: **Konegawa, Tadayoshi;**
Miyata, Hiroyuki y
Yamamoto, Yasuhito

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 253 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de (S)- o (R)-beta-aminoácidos ópticamente activos y ésteres de (R)- o (S)-beta-aminoácidos ópticamente activos, y (S)-o (R)-2-alcoxiethyl ésteres de beta-aminoácidos ópticamente activos.

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para obtener un (S o R)- β -aminoácido ópticamente activo y un éster de (R o S)- β -aminoácido ópticamente activo simultáneamente a partir de un éster de β -aminoácido (mezcla racémica), y a un nuevo 2-alcoxiethyl éster de (S o R)- β -aminoácido ópticamente activo.

Estos β -aminoácidos ópticamente activos y sus ésteres son útiles como material de partida o intermedio de síntesis de un preproducto químico médico agrícola tal como un péptido fisiológicamente activo, un antibiótico de la serie de lactamas, etc. y una sustancia fisiológicamente activa (por ejemplo, véase la bibliografía de patentes 1-3).

Técnica antecedente

15 Hasta ahora, como procedimiento para preparar un β -aminoácido ópticamente activo y su éster por una reacción de hidrólisis enantioselectiva usando un biocatalizador se ha dado a conocer un procedimiento en el que, por ejemplo, sólo uno de los enantiómeros de 3-amino-3-arylpropionato de etilo (mezcla racémica) se hidroliza selectivamente en agua en presencia de una lipasa (nombre comercial: Amano-PS) originaria de *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) para obtener un ácido (S)-3-amino-3-arylpropiónico ópticamente activo y un (R)-3-amino-3-arylpropionato de etilo ópticamente activo (por ejemplo, véase bibliografía no de patentes 1).

20 Sin embargo, de acuerdo con este procedimiento, hay el problema de que si un valor de E, que es un índice de selectividad entre enantiómeros, es bajo, cuando un ácido carboxílico ópticamente activo que es un producto, es soluble en agua, es difícil recuperar el 100% del producto de la solución acuosa después de finalizada la reacción e incluso, en presencia de gran cantidad de agua, se produce una bajada de la calidad óptica debida a la reacción de autohidrólisis del sustrato. Dicho sea de paso, el valor de E se utiliza ampliamente como índice de selectividad de la resolución óptica cinética (por ejemplo, véase la bibliografía no de patentes 2).

También, como procedimiento para obtener un ácido 3-amino-3-arylpropiónico ópticamente activo se ha conocido un procedimiento a realizar con un buen rendimiento y buena calidad óptica obteniendo un éster propílico como parte éster (por ejemplo, véase bibliografía de patentes 4).

30 Sin embargo, de acuerdo con este procedimiento se debe usar una gran cantidad de agua, por lo que hay problemas en cuanto a que se complican las operaciones para la reacción dado que es esencial ajustar el pH de una fase acuosa, etc. Dicho sea de paso, como éster de β -aminoácido ópticamente activo se requiere en muchos casos un éster de metilo o de etilo del mismo, por lo que es necesario convertir por transesterificación en el éster de metilo o éster de etilo deseado el éster de propilo del ácido β -aminoácido ópticamente activo resultante, por lo que no es un procedimiento eficiente.

40 Además, como procedimiento para obtener un ácido 3-amino-3-arylpropiónico ópticamente activo, se ha conocido un procedimiento que puede tener una alta enantioselectividad realizando la hidrólisis enzimática de éster del ácido 3-amino-3-arylpropiónico (compuesto racémico) en un sistema bifásico de agua y un disolvente orgánico (por ejemplo, véase la bibliografía de aptentes 5 y el documento WO 2004/083163).

45 Sin embargo, en este procedimiento, cuando un ácido carboxílico ópticamente activo que es un producto es soluble en agua, es difícil recuperar el 100% del producto de la solución acuosa una vez finalizada la reacción. Está también el problema de que en presencia de una gran cantidad de agua se produce una bajada de la pureza óptica debido a la autohidrólisis del sustrato.

Bibliografía no de patentes 1: Tetrahedron Lett., 41, 2679 (2000)

Bibiografía no de patentes 2: J. Am. Chem. Soc., 104, 7294 (1982)

50 Bibliografía no de patentes 3: "Chemical Dictionary", publicado por Tokyo Kagaku Dojin Shuppan. P. 948 (2000)

Bibliografía de patentes 1: Publicación WO 2004/0921116

Bibliografía de patentes 2: Publicación US 2003/0199692

Bibliografía de patentes 3: Publicación WO 2001/042192

Bibliografía de patentes 4: Publicación de Patente Japonesa no Examinada nº. 2003-325195

Bibliografía de patentes 4: Publicación de Patente Japonesa no Examinada nº. 2003-325197

Descripción de la invención

5 Problemas a resolver por la invención

Un objetivo de la presente invención es resolver los problemas antes mencionados y proporcionar un procedimiento para preparar un (S)- o (R)-β-aminoácido ópticamente activo o un éster de (R o S)-β-aminoácido ópticamente activo simultáneamente a partir de un éster de β-aminoácido (mezcla racémica) por hidrólisis (reacción de éster de β-aminoácido (mezcla racémica) y agua) usando una enzima con una muestra y un procedimiento sencillo y fácil y con un valor de E alto.

Medios para resolver los problemas

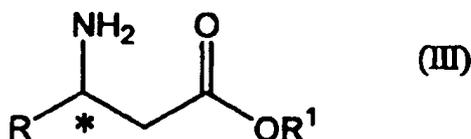
15 Hasta ahora, generalmente la preparación de un β-aminoácido ópticamente activo por hidrólisis enantioselectiva de un éster de un β-aminoácido (mezcla racémica) se realiza por un procedimiento en el que se hacen reaccionar una gran cantidad de agua y una mezcla racémica de éster de β-aminoácido en presencia de una hidrolasa en un disolvente que comprende principalmente agua. Esto es porque en la hidrólisis del β-aminoácido de la mezcla racémica a mezcla racémica, que es un sustrato, se ha considerado que la reacción transcurre rápidamente si la cantidad de agua es la máxima posible. Los presentes inventores han investigado concienzudamente cómo resolver los problemas antes mencionados y como resultado de ello han encontrado un nuevo sistema de reacción en el que se mejoran el rendimiento, la selectividad, operatividad etc., comparativamente con la técnica anterior, y que es superior como procedimiento de producción industrial, en el que se puede inhibir sustancialmente de forma completa la autohidrólisis que causa la bajada de la pureza óptica de un sustrato (éster de β-aminoácido) que se hidroliza fácilmente con agua, y se puede recuperar generalmente completamente un β-aminoácido ópticamente activo que se puede obtener difícilmente basándose sólo en su solubilidad en agua, haciendo reaccionar agua y un éster de β-aminoácido (mezcla racémica) en presencia de una lipasa en un disolvente orgánico.

Esto es, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un (S o R)-β-aminoácido ópticamente activo (en lo que sigue, denominado a veces Compuesto (II)) representado por la fórmula (II):

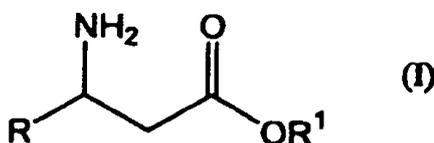


en la que R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialquilamino, un grupo ciano o un grupo nitro; un grupo alquenilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialquilamino, un grupo ciano o un grupo nitro; un grupo alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialquilamino, un grupo ciano o un grupo nitro; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialquilamino, un grupo ciano o un grupo nitro; un grupo arilalquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilalquiloxilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono, un grupo ariloxilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo monoalquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo acilamino, un grupo ciano o un grupo alquilo halogenado; un grupo arilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilendioxo, un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo alquilo halogenado; o un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo alquilo halogenado, y * representa

un átomo de carbono asimétrico,
y un éster de (R o S)-β-aminoácido ópticamente activo representado por la fórmula (III):



5 en la que R tiene el mismo significado definido antes, R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dialquilamino o un grupo ciano, y * representa un átomo de carbono asimétrico, con tal que tenga una configuración absoluta inversa a la del compuesto de fórmula (II),
10 que comprende hacer reaccionar selectivamente agua y uno de los enantiómeros de un éster de β-aminoácido representado por la fórmula (I):



15 en la que R y R¹ tienen los mismos significados definidos antes,
que es una mezcla racémica, en presencia de una lipasa en al menos un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo constituido por un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un éter y una cetona,
en el que la cantidad de agua que se debe usar es de 0,1 a 10 mol en relación a 1 mol del éster de β-aminoácido que es una mezcla racémica.

20 **Mejor modo de realizar la invención**

R representa en el Compuesto (I) un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinoilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilalquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, cada uno de los cuales puede tener un (unos) sustituyente(s).

El grupo alquilo de un grupo alquilo que puede tener un (unos) sustituyente(s) en R es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo y un grupo decilo, etc., preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo n-octilo, más preferiblemente un grupo metilo o etilo. Por cierto, estos grupos contienen varias clases de isómeros.

Como sustituyente(s) del grupo alquilo que puede tener sustituyente(s) se pueden mencionar, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxilo que tiene una cadena de 1 a 4 carbonos, tal como un grupo metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, etc.; un grupo amino; un grupo dialquilamino tal como un grupo dimetilamino, dietilamino, etc.; un grupo ciano, y un grupo nitro, etc., preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo dialquilamino.

Como ejemplos de un grupo alquilo que tiene tal(es) sustituyente(s) se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo hidroximetilo, un grupo metoximetilo, un grupo aminometilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2,2-dicloroetilo, un grupo 2-hidroxietilo y un grupo 2-cianoetilo, etc., preferiblemente un grupo fluorometilo, clorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, aminometilo, dimetilaminometilo, 2-cloroetilo o 2-cianoetilo, etc.

El grupo alquenoilo de un grupo alquenoilo que puede tener sustituyente(s) en R es un grupo alquenoilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo

pentenilo, un grupo hexenilo, un grupo heptenilo, un grupo octenilo, un grupo nonenilo y un grupo decenilo, etc., preferiblemente un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo o un grupo pentenilo, más preferiblemente un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo o un grupo 2-propenilo. Por cierto, estos grupos pueden contener varias clases de isómeros.

5 Como sustituyente(s) en el grupo alquenilo que puede tener sustituyente(s) se pueden mencionar, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxilo que tiene cadena de 1 a 4 carbonos, tal como un grupo metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, etc.; un grupo amino; un grupo dialquilamino tal como un grupo dimetilamino, dietilamino, etc.; un grupo ciano, y un grupo nitro, etc.; preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo dialquilamino.

10 Como ejemplos de un grupo alquenilo que tiene tal(es) sustituyente(s) se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo 1-fluoroetenilo, un grupo 1-cloroetenilo, un grupo 1-hidroxietenilo, un grupo metoxietenilo, un grupo 1-aminoetenilo, un grupo 1-cianoetenilo, un grupo 2-fluoroetenilo, un grupo 2-cloroetenilo, un grupo 2-hidroxietenilo, un grupo 2-metoxietenilo, un grupo 2-aminoetenilo, un grupo 2-cianoetenilo, un grupo 1,2-dimetilaminoetenilo, un grupo 1-fluoro-2-propenilo, un grupo 1-cloro-2-propenilo, un grupo 1-hidroxi-2-propenilo, un grupo 1-metoxi-2-propenilo, un grupo 1-amino-2-propenilo, un grupo 1-ciano-2-propenilo, un grupo 3-fluoro-1-propenilo, un grupo 3-cloro-2-propenilo, un grupo 3-hidroxi-2-propenilo, un grupo 3-metoxi-2-propenilo, un grupo 3-amino-2-propenilo, un grupo 2-ciano-2-propenilo, un grupo 3,3-dimetilamino-2-propenilo y un grupo 3,3-dicloro-2-propenilo, etc., preferiblemente un grupo 1-fluoroetenilo, un grupo 1-cloroetenilo, un grupo 1-hidroxietenilo, un grupo 1-aminoetenilo, un grupo 1-cianoetenilo, un grupo 1-fluoro-2-propenilo, un grupo 1-cloro-2-propenilo o un grupo 1-ciano-2-propenilo.

15 El grupo alquinilo de un grupo alquinilo que puede tener sustituyente(s) en R es un grupo alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo propinilo, un grupo butinilo, un grupo pentinilo, un grupo hexinilo, un grupo heptinilo, un grupo octinilo, un grupo noninilo y un grupo decinilo, etc., preferiblemente un grupo etinilo, un grupo propinilo, un grupo butinilo o un grupo pentinilo, más preferiblemente un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo o un grupo 2-propinilo. Por cierto, estos grupos pueden contener varias clases de isómeros.

20 Como ejemplos de sustituyentes de un grupo alquinilo que puede tener tal(es) sustituyente(s) se pueden mencionar, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.; un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene una cadena de 1 a 4 carbonos, tal como un grupo metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, etc.; un grupo amino; un grupo dialquilamino tal como un grupo dimetilamino, dietilamino, etc.; un grupo ciano, y un grupo nitro, etc.; preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo dialquilamino.

25 Como ejemplos de un grupo alquinilo que tiene tal(es) sustituyente(s) se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo 2-fluoroetenilo, un grupo 2-cloroetinilo, un grupo 2-hidroxietinilo, un grupo 2-metoxietinilo, un grupo un grupo 2-aminoetinilo, un grupo 2-cianoetinilo, 2-cianoetenilo, un grupo 1-fluoro-2-propinilo, un grupo 1-cloro-2-propinilo, un grupo 1-hidroxi-2-propinilo, un grupo 1-metoxi-2-propinilo, un grupo 1-amino-2-propinilo, un grupo 1-ciano-2-propinilo, un grupo 1,1-dicloro-2-propinilo y un grupo 1,1-diamino-2-propinilo, etc., preferiblemente un grupo 2-fluoro-etinilo, un grupo 2-cloroetinilo, un grupo 2-hidroxietinilo, un grupo 2-aminoetinilo, un grupo 1-fluoro-2-propinilo o un grupo 1,1-dicloro-2-propinilo.

30 El grupo cicloalquilo de un grupo cicloalquilo que puede tener sustituyente(s) en R es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y puede incluir, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo ciclónonilo y un ciclodecilo, etc. (Por cierto, estos grupos pueden contener varias clases de isómeros), preferiblemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo o un grupo ciclooctilo, más preferiblemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

35 Como sustituyente(s) en el grupo cicloalquilo que puede tener sustituyente(s) se pueden mencionar un grupo alquilo que tiene cadena de 1 a 6 carbonos, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, etc.; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxilo que tiene cadena de 1 a 4 carbonos, tal como un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo y un grupo butoxilo; un grupo amino; un grupo

dialquilamino tal como un grupo dimetilamino y un grupo dietilamino, etc.; un grupo ciano, y un grupo nitro, etc., preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo dialquilamino.

5 Como ejemplos de un grupo cicloalquilo que tiene tal(es) sustituyente(s) se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo 1-fluorociclopropilo, un grupo 2-fluorociclopropilo, un grupo 3-fluorociclobutilo, un grupo metoxiciclopropilo, un grupo aminociclopropilo, un grupo dimetilaminociclohexilo, un grupo 2-clorociclopropilo, un grupo 2,2-diclorociclohexilo, un grupo 2-hidroxiciclobutilo y un grupo 2-cianociclohexilo, etc., preferiblemente un grupo fluorociclopropilo o un grupo clorociclobutilo.

10 Entre los grupos arilalquilo de un grupo arilalquilo que puede tener sustituyentes en R pueden figurar, por ejemplo, un grupo arilalquilo tal como un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo y un grupo fenilbutilo, etc., preferiblemente un grupo bencilo, un grupo 1-fenetilo, un grupo 2-fenetilo, un grupo 3-fenilpropilo o un grupo 3-fenilbutilo. Por cierto, estos grupos contienen varias clases de isómeros.

15 Como sustituyente(s) en el grupo arilalquilo que puede tener sustituyente(s) se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo y un grupo decilo, etc., (Por cierto, estos grupos contienen varias clases de isómeros); un grupo hidroxilo; un grupo nitro; un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, etc.; un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono tal como un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo butoxilo, un grupo pentiloxilo, un grupo hexiloxilo, un grupo heptiloxilo, un grupo octiloxilo, un grupo noniloxilo y un grupo deciloxilo, etc. (Por cierto, estos grupos contienen varias clases de isómeros); un grupo arilalquiloxilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono tal como un grupo benciloxilo, un grupo fenetiloxilo, y un grupo fenetilpropoxilo, etc. (Por cierto, estos grupos contienen varias clases de isómeros); un grupo ariloxilo tal como un grupo feniloxilo y un grupo naftiloxilo, etc. (Por cierto, estos grupos pueden contener varias clases de isómeros); un grupo alcoxilalcoxilo tal como un grupo metoximetoxilo y metoxietoxilo, etc. (Por cierto, estos grupos contienen varias clases de isómeros); un grupo monoalquilamino tal como un grupo metilamino y un grupo etilamino, etc. (Por cierto, estos grupos contienen varias clases de isómeros); un grupo dialquilamino tal como un grupo dimetilamino y dietilamino, etc. (Por cierto, estos grupos contienen varias clases de isómeros); un grupo acilamino tal como un grupo formilamino, un grupo acetilamino y un grupo benzoilamino, etc. (Por cierto, estos grupos contienen varias clases de isómeros); un grupo nitro; un grupo ciano, y un grupo alquilo halogenado tal como un grupo trifluorometilo, y similares.

35 Como ejemplos de un grupo arilalquilo que tiene tal(es) sustituyente(s) se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo 2-fluorobencilo, un grupo 3-fluorobencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 3,4-difluorobencilo, un grupo 2,4-difluorobencilo, un grupo 2-clorobencilo, un grupo 3-clorobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 2,4-diclorobencilo, un grupo 3,4-diclorobencilo, un grupo 2-bromobencilo, un grupo 3-bromobencilo, un grupo 4-bromobencilo, un grupo 2,4-dibromobencilo, un grupo 3,4-dibromobencilo, un grupo 2-yodobencilo, un grupo 3-yodobencilo, un grupo 4-yodobencilo, un grupo 2,3-diyodobencilo, un grupo 3,4-diyodobencilo, un grupo 2-metilbencilo, un grupo 3-metilbencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 2-etilbencilo, un grupo 3-etilbencilo, un grupo 4-etilbencilo, un grupo 2-hidroxibencilo, un grupo 3-hidroxibencilo, un grupo 4-hidroxibencilo, un grupo 2-metoxibencilo, un grupo 3-metoxibencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 2,4-dimetoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo 2-etoxibencilo, un grupo 4-etoxibencilo, un grupo 2-trifluorometilbencilo, un grupo 4-trifluorometilbencilo, un grupo 4-benciloxibencilo, un grupo 2-nitrobencilo, un grupo 3-nitrobencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 2-cianobencilo, un grupo 3-cianobencilo, un grupo 4-cianobencilo, un grupo 4-dimetilaminobencilo, un grupo 4-formilaminobencilo, un grupo 2-acetilaminobencilo, un grupo 3-acetilaminobencilo, un grupo 4-acetilaminobencilo, un grupo 4-benzoilaminobencilo, un grupo 2-(2-fluorofenil)etilo, un grupo 2-(3-fluorofenil)etilo, un grupo 2-(4-fluorofenil)etilo, un grupo 2-(3,4-difluorofenil)etilo, un grupo 2-(2,4-difluorofenil)etilo, un grupo 2-(2-clorofenil)etilo, un grupo 2-(3-clorofenil)etilo, un grupo 2-(4-clorofenil)etilo, un grupo 2-(2,4-diclorofenil)etilo, un grupo 2-(3,4-diclorofenil)etilo, un grupo 2-(2-bromofenil)etilo, un grupo 2-(3-bromofenil)etilo, un grupo 2-(4-bromofenil)etilo, un grupo 2-(2,4-dibromofenil)etilo, un grupo 2-(3,4-dibromofenil)etilo, un grupo 2-(2-yodofenil)etilo, un grupo 2-(3-yodofenil)etilo, un grupo 2-(4-yodofenil)etilo, un grupo 2-(2,3-diyodofenil)etilo, un grupo 2-(3,4-diyodofenil)etilo, un grupo 2-(2-tolil)etilo, un grupo 2(3-tolil)etilo, un grupo 2-(4-tolil)etilo, un grupo 2(2-etilfenil)etilo, un grupo 2(3-etilfenil)etilo, un grupo 2(4-etilfenil)etilo, un grupo 2-(2-hidroxifenil)etilo, un grupo 2-(4-hidroxifenil)etilo, un grupo 2-(2-metoxifenil)etilo, un grupo 2-(3-metoxifenil)etilo, un grupo 2-(4-metoxifenil)etilo, un grupo 2-(2,4-dimetoxifenil)etilo, un grupo 2-(3,4-dimetoxifenil)etilo, un grupo 2-(2-etoxifenil)etilo, un grupo 2-(4-

etoxifenil)etilo, un grupo 2-(2-trifluorometilfenil)etilo, un grupo 2-(4-trifluorometilfenil)etilo, un grupo 2-(4-benciloxifenil)etilo, un grupo 2-(2-nitrofenil)etilo, un grupo 2-(3-nitrofenil)etilo, un grupo 2-(4-nitrofenil)etilo, un grupo 2-(2-cianofenil)etilo, un grupo 2-(3-cianofenil)etilo, un grupo 2-(4-cianofenil)etilo, un grupo 2-(4-dimetilaminofenil)etilo, un grupo 2-(4-formilaminofenil)etilo, un grupo 2-(2-acetilaminofenil)etilo, un grupo 2-(3-acetilaminofenil)etilo, un grupo 2-(4-acetilaminofenil)etilo, un grupo 2-(4-benzoilaminofenil)etilo, un grupo 3-(2-fluorofenil)propilo, un grupo 3-(4-fluorofenil)propilo, un grupo 3-(4-clorofenil)propilo, un grupo 3-(4-bromofenil)propilo, un grupo 3-(4-yodofenil)propilo, un grupo 3-(2-clorofenil)propilo, un grupo 3-(2-metoxifenil)propilo, un grupo 3-(4-metoxifenil)propilo, un grupo 3-(3,4-dimetoxifenil)propilo, un grupo 3-(4-trifluorometilfenil)propilo, un grupo 3-(2-trifluorometilfenil)propilo, un grupo 3-(4-nitrofenil)propilo, un grupo 3-(4-cianofenil)propilo y un grupo 3-(4-acetilaminofenil)propilo, etc., preferiblemente un grupo 2-fluorobencilo, un grupo 3-fluorobencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 2-clorobencilo, un grupo 3-clorobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 2-bromobencilo, un grupo 3-bromobencilo, un grupo 4-bromobencilo, un grupo 2-yodobencilo, un grupo 3-yodobencilo, un grupo 4-yodobencilo, un grupo 2-metilbencilo, un grupo 3-metilbencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 2-hidroxibencilo, un grupo 4-hidroxibencilo, un grupo 2-metoxibencilo, un grupo 3-metoxibencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo 2-trifluorometilbencilo, un grupo 4-trifluorometilbencilo, un grupo 4-benciloxibencilo, un grupo 2-nitrobencilo, un grupo 3-nitrobencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 2-cianobencilo, un grupo 3-cianobencilo, un grupo 4-cianobencilo, un grupo 4-formilaminobencilo, un grupo 3-acetilaminobencilo, un grupo 4-acetilaminobencilo, un grupo 4-benzoilaminobencilo, 2-(2-fluorofenil)etilo, un grupo 2-(3-fluorofenil)etilo, un grupo 2-(4-fluorofenil)etilo, un grupo 2-(2-clorofenil)etilo, un grupo 2-(3-clorofenil)etilo, un grupo 2-(4-clorofenil)etilo, un grupo 2-(2-bromofenil)etilo, un grupo 2-(3-bromofenil)etilo, un grupo 2-(4-bromofenil)etilo, un grupo 2-(2-yodofenil)etilo, un grupo 2-(3-yodofenil)etilo, un grupo 2-(4-yodofenil)etilo, un grupo 2-(2-tolil)etilo, un grupo 2-(3-tolil)etilo, un grupo 2-(4-tolil)etilo, un grupo 2-(2-etilfenil)etilo, un grupo 2-(2-hidroxifenil)etilo, un grupo 2-(4-hidroxifenil)etilo, un grupo 2-(2-metoxifenil)etilo, un grupo 2-(3-metoxifenil)etilo, un grupo 2-(4-metoxifenil)etilo, un grupo 2-(2,4-dimetoxifenil)etilo, un grupo 2-(3,4-dimetoxifenil)etilo, un grupo 2-(2-trifluorometilfenil)etilo, un grupo 2-(4-trifluorometilfenil)etilo, un grupo 2-(4-benciloxifenil)etilo, un grupo 2-(2-nitrofenil)etilo, un grupo 2-(3-nitrofenil)etilo, un grupo 2-(4-nitrofenil)etilo, un grupo 2-(2-cianofenil)etilo, un grupo 2-(3-cianofenil)etilo, un grupo 2-(4-cianofenil)etilo, un grupo 2-(2-acetilaminofenil)etilo, un grupo 2-(3-acetilaminofenil)etilo, un grupo 2-(4-acetilaminofenil)etilo, un grupo 2-(4-benzoilaminofenil)etilo, un grupo 3-(2-fluorofenil)propilo, un grupo 3-(4-fluorofenil)propilo, un grupo 3-(4-clorofenil)propilo, un grupo 3-(4-bromofenil)propilo, un grupo 3-(4-yodofenil)propilo, un grupo 3-(2-clorofenil)propilo, un grupo 3-(2-metoxifenil)propilo, un grupo 3-(4-metoxifenil)propilo, un grupo 3-(3,4-dimetoxifenil)propilo, un grupo 3-(4-trifluorometilfenil)propilo, un grupo 3-(2-trifluorometilfenil)propilo, un grupo 3-(4-nitrofenil)propilo, un grupo 3-(4-cianofenil)propilo o 3-(4-acetilaminofenil)propilo, más preferiblemente un grupo 2-fluorobencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 2-clorobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 2-bromobencilo, un grupo 4-bromobencilo, un grupo 2-yodobencilo, un grupo 4-yodobencilo, un grupo 2-metilbencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 4-hidroxibencilo, un grupo 2-metoxibencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo 2-trifluorometilbencilo, un grupo 4-trifluorometilbencilo, un grupo 4-benciloxibencilo, un grupo 2-nitrobencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 2-cianobencilo, un grupo 3-cianobencilo, un grupo 4-cianobencilo, un grupo 3-acetilaminobencilo, un grupo 4-acetilaminobencilo, un grupo 2-cianobencilo, un grupo 3-cianobencilo, un grupo 4-cianobencilo, un grupo 3-acetilaminobencilo, un grupo 4-acetilaminobencilo, un grupo 2-(2-fluorofenil)etilo, un grupo 2-(4-fluorofenil)etilo, un grupo 2-(2-clorofenil)etilo, un grupo 2-(4-clorofenil)etilo, un grupo 2-(2-bromofenil)etilo, un grupo 2-(4-bromofenil)etilo, 2-(2-yodofenil)etilo, un grupo 2-(4-yodofenil)etilo, un grupo 2-(2-tolil)etilo, un grupo 2-(4-tolil)etilo, un grupo 2-(4-hidroxifenil)etilo, un grupo 2-(2-metoxifenil)etilo, un grupo 2-(4-metoxifenil)etilo, un grupo 2-(3,4-dimetoxifenil)etilo, un grupo 2-(2-trifluorometilfenil)etilo, un grupo 2-(4-trifluorometilfenil)etilo, un grupo 2-(4-benciloxifenil)etilo, un grupo 2-(4-nitrofenil)etilo, un grupo 2-(2-nitrofenil)etilo, un grupo 2-(4-nitrofenil)etilo, un grupo 2-(2-cianofenil)etilo, un grupo 2-(2-acetilaminofenil)etilo o un grupo 2-(4-acetilaminofenil)etilo.

El grupo arilo de un grupo arilo que puede tener sustituyente(s) en R es un grupo arilo tal como un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antranilo, un grupo fenantrilo, un grupo bifenilo o un grupo binaftilo, etc.

Como sustituyente(s) en el grupo arilo que puede tener sustituyente(s) se pueden mencionar un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo butilo, etc. (Por cierto, estos grupos pueden tener varias clases de isómeros); un grupo hidroxilo; un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y un átomo de flúor, etc.; un grupo alcoxilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono tal como un grupo etoxilo, etc. (Por cierto, estos grupos contienen varias clases

Como ejemplos de un grupo heteroarilo que tiene tal(es) sustituyente(s) se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo 2-(3-metil)furilo, un grupo 2-(4-metil)furilo, un grupo 2-(3-etil)furilo, un grupo 2-(4-etil)furilo, un grupo 2-(3-fluoro)furilo, un grupo 2-(3-cloro)furilo, un grupo 2-(3-hidroxi)furilo, un grupo 2-(3-metoxi)furilo, un grupo 2-(3-amino)furilo, un grupo 2-(3-nitro)furilo, un grupo 2-(3-cianofurilo, un grupo 2-(3-metil)piridilo, un grupo 2-(4-metil)piridilo, un grupo 2-(3-etil)piridilo, un grupo 2-(4-etil)piridilo, un grupo 2-(3-fluoro)piridilo, un grupo 2-(4-cloro)piridilo, un grupo 2-(3-hidroxi)piridilo, un grupo 2-(3-metoxi)piridilo, un grupo 2-(3-amino)piridilo, un grupo 2-(3-nitro)piridilo, un grupo 2-(3-ciano)piridilo, un grupo 2-(3,5-dicloro)piridilo, un grupo 3-(2-cloro)piridilo, un grupo 2-(3-metil)pirrolilo y un grupo 2-(3-metil)tionilo, etc., preferiblemente un grupo 2-(3-metil)furilo, un grupo 2-(3-fluoro)furilo, un grupo 2-(3-metil)piridilo, un grupo 2-(3-fluoro)piridilo, un grupo 2-(3-nitro)piridilo, un grupo 2-(3-ciano)piridilo o un grupo 2-(3,5-dicloro)piridilo.

R¹ en el Compuesto (I) representa un grupo alquilo que puede tener un (unos) sustituyente(s).

El grupo alquilo de un grupo alquilo que puede tener sustituyente(s) en R¹ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo y un grupo decilo, etc., preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo n-pentilo o un grupo n-hexilo, más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo o un grupo isobutilo. Por cierto, estos grupos contienen varias clases de isómeros.

Como sustituyente(s) en el grupo alquilo que puede tener sustituyente(s) se pueden mencionar un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxilo que tiene cadena de 1 a 4 carbonos tal como un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo y un grupo butoxilo, etc.; un grupo dialquilamino tal como un grupo dimetilamino y un grupo dietilamino, etc.; un grupo ciano, etc.; preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo hidroxilo o un grupo ciano, más preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metoxilo o un grupo etoxilo.

Como ejemplos de un grupo alquilo que tiene tal(es) sustituyente(s) se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-clorometilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, 2,2,dicloroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2-etoxietilo, un grupo 2-a metoximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-dimetilamino, un grupo 2-cloropropilo y un grupo 3-cloropropilo, etc., preferiblemente un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-metoxietilo o un grupo 2-etoxietilo.

Como lipasa a usar en la reacción de la presente invención se puede mencionar preferiblemente lipasa obtenida de microorganismos aislables de levadura o bacterias, más preferiblemente se usa lipasa (por ejemplo, Amano PS (disponible en Amano Enzyme Co.), etc. obtenida de *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*). Por cierto, como tal lipasa se puede usar un producto adquirible comercialmente en forma natural o como una enzima inmovilizada y se puede usar sola o como mezcla de dos o más clases. También se elimina previamente un agente que inmoviliza la enzima contenido en el producto comercial y luego se puede usar el producto tratado.

Las antes mencionadas lipasas se usan deseablemente después de someter a tratamiento químico o tratamiento físico el producto comercialmente adquirible vendido como forma natural o enzima inmovilizada.

Como tratamiento químico o tratamiento físico mencionado anteriormente se puede citar específicamente, por ejemplo, un procedimiento en el que la lipasa se disuelve en un tampón (si es necesario puede estar presente un disolvente orgánico) y usarla en ese estado o agitada y liofilizada, etc. Por cierto, la liofilización es un procedimiento en el que se congelan rápidamente a una temperatura no superior al punto de congelación una solución acuosa y una sustancia que contiene agua para eliminar agua por sublimación, secando así la sustancia (por ejemplo, véase la bibliografía no de patentes 3). Por cierto, con el mencionado tratamiento se pueden mejorar actividades catalíticas (reactividad, selectividad, etc.).

Como tampón posteriormente mencionado pueden citarse, por ejemplo, una solución acuosa de una sal de un ácido inorgánico, tal como una solución acuosa de fosfato sódico, una solución acuosa de fosfato potásico, etc.; una

solución acuosa de una sal de un ácido orgánico, tal como una solución acuosa de acetato sódico, una solución acuosa de acetato amónico, una solución acuosa de citrato sódico, etc. preferiblemente se usa una solución acuosa de fosfato sódico, una solución acuosa de fosfato potásico, una solución acuosa de acetato amónico. Por cierto, estos tampones se pueden usar individualmente o como mezcla de dos o más clases.

5 La concentración del mencionado tampón preferiblemente es de 0,01 a 2 mol/l, más preferiblemente de 0,05 a 0,5 mol/l. y el pH de la solución preferiblemente es de 4 a 9, más preferiblemente de 7 a 8,5.

10 La cantidad del tampón a usar en el momento de la liofilización no está particularmente limitada siempre que esté en una concentración a la que la lipasa esté completamente disuelta y, preferiblemente es de 10 ml a 1000 ml, más preferiblemente de 10 ml a 100 ml en relación a 1 g de la lipasa.

15 Preferiblemente, la cantidad de la antes mencionada lipasa a usar es de 0,1 a 1000 mg, más preferiblemente de 1 a 200 mg en relación a 1 g de Compuesto (I).

20 La reacción de la presente invención se realiza en presencia de una lipasa en un disolvente orgánico. Durante la reacción de la presente invención, la lipasa participa en la reacción estando presente en un estado sustancialmente en suspensión en la mezcla de reacción, y no hay problema alguno incluso si está ligeramente disuelta en la mezcla. Por cierto, la expresión "en un disolvente orgánico" significa en la presente invención el caso en que un disolvente de reacción a usar en la hidrólisis es un disolvente orgánico, y una porción líquida disuelta en el disolvente orgánico, excepto para la lipasa (en algunos casos puede estar contenido un agente de inmovilización) y un producto que precipita, etc., no causan separación de fase (esto es, un estado en el que el agua (que puede contener la sal inorgánica o la sal orgánica mencionada), un sustrato y un disolvente orgánico constituyen una sola fase).

25 En cuanto al agua a usar, generalmente en la reacción de la presente invención se usa agua purificada tal como agua desionizada, agua destilada, etc., y se desea añadir al agua una sal inorgánica tal como fosfato sódico, fosfato potásico, etc., o una sal orgánica tal como acetato sódico, acetato amónico, citrato sódico, etc., para que esté presente en el sistema de reacción. Preferiblemente, la cantidad de estas sales inorgánica u orgánica a usar es de 30 0,01 a 10 mol en relación a la cantidad de agua, más preferiblemente de 0,1 a 1 mol/l. Por cierto, la sal inorgánica o la sal orgánica previamente se disuelve en agua para preparar un tampón y el tampón se puede usar en la reacción.

35 La cantidad de agua a usar es una cantidad correspondiente a la solubilidad del disolvente orgánico a usar o inferior (puesto que si excede a la solubilidad, se produce separación de fase de la porción líquida), y el límite superior puede ser algo diferente dependiendo de la clase del Compuesto (I). De acuerdo con la invención, la cantidad de agua a usar es de 0,5 a 10 mol, preferiblemente es de 0,5 a 5,0 ml, más preferiblemente de 1,0 a 3,0 mol, aún más preferiblemente de 1,5 a 2,5 mol en relación a 1 mol del Compuesto (I). Por cierto, si bien depende de las clases del Compuesto (I), cuando la cantidad de agua usada es de más de 10 mol en relación a 1 mol del Compuesto (I), se producen fenómenos indeseables, por ejemplo, autohidrólisis del Compuesto (I) que rebaja la pureza óptica de los 40 productos, alargamiento del tiempo de reacción debido al estado en suspensión (en el que se efectúa una separación de fase en la porción líquida) en el que no se disuelve el agua en un disolvente orgánico en una pequeña cantidad, etc., por lo que se ajusta la cantidad de agua a usar a la solubilidad del disolvente orgánico o menos, preferiblemente 10 mol o menos.

45 El disolvente orgánico antes mencionado se selecciona entre el grupo constituido por: un hidrocarburo alifático tal como n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano, etc.; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno y xileno, etc.; un éter tal como dietil éter, t-butil metil éter, diisopropil éter, ciclopentil metil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, etc.; una cetona tal como acetona y metil etil cetona, etc., preferiblemente n-hexano, n-heptano, n-octano, ciclopentano, ciclohexano, tolueno, diisopropil éter, t-butil metil éter, 50 ciclopentil metil éter y/o tetrahidrofurano, más preferiblemente n-hexano, ciclohexano, tolueno, diisopropil éter, t-butil metil éter y/o ciclopentil metil éter, de forma particularmente preferible ciclohexano, tolueno y/o t-butil metil éter. Por cierto, estos disolventes orgánicos se pueden usar solos o dos o más mezclados.

55 Preferiblemente, la cantidad a usar del antes mencionado disolvente es de 2 a 200 ml, más preferiblemente de 5 a 80 ml, en relación a 1 g de Compuesto (I).

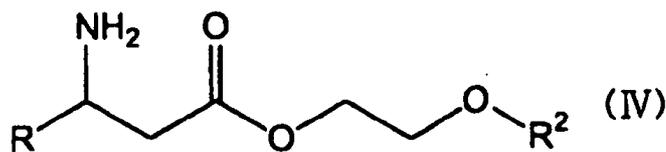
Es deseable realizar la reacción en presencia de un tensioactivo y como tal tensioactivo se pueden mencionar, por ejemplo, un tensioactivo no iónico tal como polietilenglicol, polivinilpirrolidona, polietilen lauril éter, polietilen cetil éter y polioxietilen octilfenil éter, etc.; un tensioactivo anfótero tal como 3-[(3-cloroamidopropil)-dimetilamonio]-2-hidroxi-1-propanosulfonato y 3-[(3-cloroamidopropil)-dimetilamonio]-1-propanosulfonato, etc.; un tensioactivo aniónico tal como dioctilsulfosuccinato sódico, dodecilsulfonato sódico y sulfato de tris(hidroximetil)-aminometanododecilo, etc.; un tensioactivo catiónico tal como bromuro de cetiltrimetilamonio o bromuro de cetildimetiletilamonio, etc., preferiblemente un tensioactivo no iónico, más preferiblemente polietilenglicol, polietilen cetil éter o polioxoetilen octilfenil éter, de forma particularmente preferible se usa polioxietilen octilfenil éter. Por cierto, estos disolventes orgánicos se pueden usar solos o dos o más mezclados.

Preferiblemente, la cantidad a usar del antes mencionado tensioactivo es de 10 a 1000 mg, más preferiblemente de 50 a 200 mg en relación a 1 g de Compuesto (I).

La reacción se puede realizar, por ejemplo, por un procedimiento en el que se mezclan el Compuesto (I), una lipasa, agua (si es necesario puede contener una sal orgánica o una sal inorgánica) y un disolvente orgánico y se hacen reaccionar bajo agitación, etc. Preferiblemente, la temperatura de reacción en ese momento es de 0 a 80°C, más preferiblemente es de 10 a 50°C, de forma particularmente preferible de 30 a 45°C, no estando específicamente limitada la presión de reacción. Por cierto, durante la reacción, la lipasa está sustancialmente en suspensión y, si bien ello puede depender de la clase de Compuesto (II). A veces el Compuesto (II) precipita como sólido a medida que transcurre la reacción en algunos casos, pero estos estados en suspensión o de precipitación no afectan sustancialmente a la reacción.

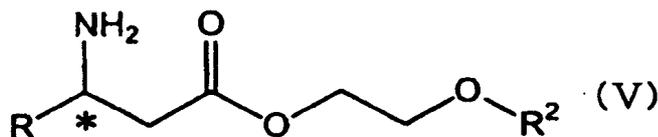
El Compuesto (II) y el Compuesto (III) obtenidos por la reacción de la presente invención se pueden aislar para obtener el Compuesto (II), por ejemplo, cuando el Compuesto (II) precipita después de terminada la reacción, añadiendo un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, acetona, etc.) a la mezcla de reacción, si es necesario, y filtrando la mezcla, obteniéndose el Compuesto (III) por concentración de la capa orgánica. También, terminada la reacción, cuando no ha precipitado el Compuesto (I), se puede obtener el Compuesto (II), por ejemplo, ajustando el pH de la mezcla, extrayendo el Compuesto (II) con agua, reajustando el pH de la capa acuosa, sometiendo la misma a extracción con un disolvente orgánico y concentrando la capa orgánica resultante; y el Compuesto (III) se puede obtener por concentración de la capa orgánica separada en el momento de extraer el Compuesto (II) con agua. Por cierto, los Compuestos (II) y (III) obtenidos se pueden purificar por un procedimiento general tal como cristalización, recristalización, destilación, cromatografía en columna, etc.

Por cierto, el éster 2-alcoxietílico de β -aminoácido (denominado aquí a veces Compuesto (IV)), representado por la fórmula (IV):



en la que R tiene el significado definido antes y R^2 representa un grupo alquilo, es una mezcla racémica a usar en la reacción de la presente invención y, en la fórmula (IV), R es lo mismo dado para el Compuesto (I), R^2 es un grupo alquilo, específicamente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y como tal grupo se pueden mencionar, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo, preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo. Por cierto, estos grupos contiene varias clases de isómeros.

También, un éster 2-alcoxietílico de un (R-o S-)- β -aminoácido ópticamente activo (en lo que sigue denominado a veces Compuesto (V)) representado por la fórmula (V)



en la que R, R² y * tienen el significado definido antes,

obtenido por hidrólisis, es un nuevo compuesto y, en la fórmula (V), R, R² y * tienen el mismo significado dado en el Compuesto (I) y el Compuesto (IV).

Por cierto, cuando se usa el mencionado Compuesto (IV), los productos deseados (Compuesto (V) y un correspondiente compuesto ácido carboxílico que tiene una configuración absoluta inversa a la del Compuesto (V)) se pueden obtener con un rendimiento alto y un valor de E alto, por lo que se puede decir que es un compuesto extremadamente útil.

Ejemplos

Seguidamente se explica más específicamente la presente invención haciendo referencia a los Ejemplos, pero tales Ejemplos no limitan el ámbito de la presente invención.

Ejemplo de referencia 1 (Síntesis del ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (mezcla racémica))

A 250 ml de alcohol isopropílico se añadieron 17,7 g (0,17 mol) de benzaldehído, 18,2 g (0,17 mol) de ácido malónico y 25,6 g (0,33 mol) de acetato amónico y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación a reflujo (80-90°C) durante 7 h. Terminada la reacción, la mezcla de reacción obtenida se agitó a 0°C durante 1 h y se filtró, obteniéndose 19,2 g (rendimiento de aislamiento en relación a benzaldehído: 70,0%) de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (mezcla racémica) como polvo blanco.

Por cierto, las propiedades del ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (mezcla racémica) eran las siguientes:

RMN ¹H (δ (ppm), D₂O+DCl): 3,06 (dd, 1H, J= 17,1, 6,8 Hz), 3,17 (dd, 1H, J=17,1, 7,3 Hz), 4,76 (dd, 1H, J=7,3, 6,8 Hz), 3,77 (s, 2H), 7,45 (m, 5H)

RMN ¹³C (δ (ppm), D₂O+DCl): 40,5, 54,4, 130,0, 132,3, 132,6, 138,0, 176,3

EM (EI) m/z: 165 (M⁺)

EM (Cl, i-C₄H₁₀) m/z: 166 (MH⁺)

Análisis elemental; Calculado: C 65,44%, H 6,71%, N 8,48%

Hallado: C 65,18%, H 6,78%, N 8,34%

Ejemplo de referencia 2 (Síntesis de 3-amino-3-fenilpropionato de etilo (mezcla racémica))

A 6,00 ml (103 mmol) de etanol se añadieron 2,00 g (12,1 mmol) de 3-amino-3-fenilpropiónico (mezcla racémica) sintetizado en el ejemplo de referencia 1, y 1,78 g (18,2 mmol) de ácido sulfúrico conc., y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación durante 4 h a 60°C. Terminada la reacción, la mezcla de reacción obtenida se concentró a presión reducida y se añadieron a ella solución acuosa de hidróxido sódico de 6 mol/l para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 8,5. Luego se añadieron a la mezcla de reacción 10 ml de acetato de etilo y 4 ml de agua para realizar la extracción y se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose 1,98 g (rendimiento de aislamiento en relación al ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (mezcla racémica): 84,5%) de 3-amino-3-fenilpropionato de etilo (mezcla racémica) como un líquido incoloro.

Por cierto, las propiedades físicas del 3-amino-3-fenilpropionato de etilo (mezcla racémica) eran las siguientes:

RMN ¹H (δ (ppm), CDCl₃): 1,19 (t, 3H, J=7,3 Hz), 3,15 (dd, 1H, J=7,3, 16,6 Hz), 3,25 (dd, 1H, J=7,3, 16,6 Hz), 4,15 (q, 2H, J=7,3 Hz), 4,85 (dd, 1H, J=7,3, 7,3 Hz), 7,50-7,55 (m, 5H).

RMN ¹³C (δ (ppm), CDCl₃): 16,0, 40,9, 54,3, 65,2, 129,9, 132,2, 132,5, 137,8, 174,3

EM (EL) m/z: 193 (M⁺)

EM (Cl, i-C₄H₁₀) m/z: 194 (MH⁺)

Ejemplo 1 (Síntesis de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo)

5 A 2,5 ml de t-butil metil éter saturado con agua se añadieron 250 mg (1,29 mmol) de 3-amino-3-fenilpropionato de etilo (mezcla racémica) y 12,5 mg de lipasa (Amano Lipase PS (nombre comercial), adquirible en Aldrich) obtenida de *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) y la mezcla se mantuvo a 30°C. A la mezcla obtenida se añadieron 23,3 µl de agua a la misma temperatura y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación a 30°C durante 70 h. La Amano Lipase PS estaba sustancialmente en estado de suspensión durante la reacción, y en el transcurso de la reacción precipitó como un sólido cristalino el ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico, que es producto de la reacción. Finalizada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 0,5 ml de acetona y la mezcla se filtró, obteniéndose una mezcla de 85,6 mg (rendimiento del aislamiento en relación a 3-amino-3-fenilpropionato de etilo (mezcla racémica) = 40,0%) de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y lipasa.

15 El ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico se convirtió en 3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo de manera convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 99,8%.

20 El (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo se convirtió en (R)-3-(2-furoilamino)-3-fenilpropionato de etilo de acuerdo con un procedimiento convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 91,8%.

Por cierto, el valor de E en la presente reacción fue 3291.

25 Condiciones analíticas de la cromatografía de líquidos de alta resolución:
3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo ópticamente activo
Columna: Chiral CD-Ph (Ø 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Shiseido Co. Ltd.)
Disolvente: acetonitrilo/agua (1/9 v/v)
30 Dihidrogenofosfato potásico 40 mmol/l
Ajustado a pH 3,5 con ácido fosfórico
Caudal: 0,5 ml/min
Temperatura: 30°C
Longitud de onda: 220 nm.

35 3-(2-furoilamino)-3-fenilpropionato de etilo ópticamente activo
Columna: Chiralcel OJ-H (Ø 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Daicel Chemical Industries, Ltd.)
Disolvente: hexano/alcohol isopropílico (9/1 v/v)
Caudal: 0,5 ml/min
40 Temperatura: 30°C
Longitud de onda: 220 nm.

Las propiedades físicas del ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 1 y las propiedades físicas de (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 2.

Ejemplo de referencia 3 (Síntesis de 3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo (mezcla racémica))

50 A 6,00 ml (80,6 mmol) de alcohol n-propílico se añadieron 2,00 g (12,1 mmol) de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (mezcla racémica) sintetizado en el ejemplo de referencia 1 y 1,78 g (18,2 mmol) de ácido sulfúrico conc., y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación a 60°C durante 4 h. Terminada la reacción, la mezcla de reacción obtenida se hizo reaccionar y se concentró a presión reducida, se añadió a la mezcla solución acuosa de hidróxido sódico de 6 mol/l para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 8,5. Luego se añadieron a la mezcla 10 ml de acetato de etilo y 4 ml de agua para someterla a la extracción, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro.
55 Después de filtrar, se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose 2,16 g (rendimiento del aislamiento en relación al ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (mezcla racémica): 86,1%) de 3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo

(mezcla racémica) como un líquido incoloro.

Por cierto, las propiedades físicas del 3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo (mezcla racémica) son las siguientes:

- 5 RMN ¹H (δ (ppm), CDCl₃); 0,90 (d, 3H, J=7,3 Hz), 1,55-1,65 (tq, 2H, J=7,3, 6,8 Hz), 2,63 (d, 2H, J=6,8 Hz), 4,01 (t, 2H, J=6,8 Hz), 4,39 (d, 1H, J=6,8 Hz), 7,20-7,35 (m, 5H).
 RMN ¹³C (δ (ppm), CDCl₃): 10,4, 21,9, 44,2, 52,7, 66,1, 126,2, 127,3, 128,6, 144,7, 172,0
 EM (EI) m/z: 207 (M⁺)
 EM (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 208 (MH⁺)

10

Ánálisis elemental: Calculado: C 69,54%, H 8,27%, N 6,76%
 Hallado: C 68,86%, H 8,22%, N 6,80%

Ejemplo 2 (Síntesis de ácido (S)-3-amino-fenilpropiónico y (R)-3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo)

15

A 2,0 ml de t-butil metil éter saturado con agua se añadieron 200 mg (0,965 mmol) de 3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo (mezcla racémica) y 10,0 mg de lipasa (Amano Lipase PS (nombre comercial), adquirible en Aldrich) obtenida de *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) y la mezcla se mantuvo a 30°C. A la mezcla resultante se añadieron 17,4 μl de agua a la misma temperatura y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación a 30°C durante 70 h. La Amano Lipase PS estaba sustancialmente en estado de suspensión durante la reacción, y en el transcurso de la reacción precipitó como un sólido cristalino el ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico, que es producto de la reacción. Finalizada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 0,5 ml de acetona y la mezcla se filtró, obteniéndose una mezcla que contenía 65,2 mg (rendimiento del aislamiento en relación a 3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo (mezcla racémica) = 41,0%) de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y lipasa.

25

El ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico se convirtió en 3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo de manera convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 99,8%.

30

El (R)-3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo se convirtió luego en (R)-3-(2-furoilamino)-3-fenilpropionato de n-propilo de acuerdo con un procedimiento convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 75,6%.

Por cierto, el valor de E en la presente reacción fue 2291.

35

Condiciones analíticas de la cromatografía de líquidos de alta resolución:
 3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo ópticamente activo
 Columna: Chiral CD-Ph (Ø 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Shiseido Co. Ltd.)
 Disolvente: acetonitrilo/agua (1/9 v/v)
 Dihidrogenofosfato potásico 40 mmol/l
 Ajustado a pH 3,5 con ácido fosfórico
 Caudal: 0,5 ml/min
 Temperatura: 30°C
 Longitud de onda: 220 nm.

45

3-(2-furoilamino)-3-fenilpropionato de n-propilo ópticamente activo
 Columna: Chiralcel OJ-H (Ø 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Daicel Chemical Industries, Ltd.)
 Disolvente: hexano/alcohol isopropílico (9/1 v/v)
 Caudal: 0,5 ml/min
 Temperatura: 30°C
 Longitud de onda: 220 nm.

50

Además, las propiedades físicas del ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 1 y las propiedades físicas del (R)-3-amino-fenilpropionato de n-propilo eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 3.

55

Ejemplo de referencia 4 (Síntesis de 3-amino-3-fenilpropionato de 2-metoxietilo (mezcla racémica))

5 A 6,00 ml (76,3 mmol) de 2-metoxietenol se añadieron 2,00 g (12,1 mmol) de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (mezcla racémica) sintetizado en el ejemplo de referencia 1 y 1,78 g (18,2 mmol) de ácido sulfúrico conc. y se hizo reaccionar la mezcla bajo agitación a 60°C durante 4 h. Terminada la reacción, la mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida, y luego se añadió a la mezcla de reacción solución acuosa de hidróxido sódico de 6 mol/l para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 8,5. Luego se añadieron a la mezcla 10 ml de acetato de etilo y 4 ml de agua para someterla a extracción, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose 2,22 g (rendimiento del aislamiento en relación al ácido 3-amino-3-fenilpropiónico (mezcla racémica): 82,2%) de 3-amino-3-fenilpropionato de 2-metoxietilo (mezcla racémica) como un líquido incoloro.

15 Por cierto, el 3-amino-3-fenilpropionato de 2-metoxietilo (mezcla racémica) es un compuesto nuevo representado por las siguientes propiedades físicas:

RMN ¹H (δ (ppm), CDCl₃): 2,711 (d, 1H, J=7,8 Hz), 2,714 (d, 1H, J=5,9 Hz), 3,37 (s, 3H), 3,57 (t, 2H, J=4,9 Hz), 4,25 (t, 2H, J=4,9 Hz), 4,43 (dd, 1H, J=5,9, 7,8 Hz), 7,24-7,38 (m, 5H)
 RMN ¹³C (δ (ppm), CDCl₃): 44,2, 52,7, 59,0, 63,5, 70,4, 126,2, 127,4, 128,6, 144,7, 172,0
 EM (EI) m/z: 223 (M⁺)
 20 EM (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 224 (MH⁺)

Ejemplo 3 (Síntesis de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y (R)-3-amino-3-fenilpropionato de 2-metoxietilo)

25 A 2,0 ml de t-butil metil éter saturado con agua se añadieron 200 mg (0,896 mmol) de 3-amino-3-fenilpropionato de 2-metoxietilo (mezcla racémica) y 10,0 mg de lipasa (Amano Lipase PS (nombre comercial), adquirible en Aldrich) obtenida de *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) y la mezcla se mantuvo a 30°C. A la mezcla resultante se añadieron 16, µl de agua a la misma temperatura y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación a 30°C durante 18 h. La Amano Lipase PS estaba sustancialmente en estado de suspensión durante la reacción, y en el transcurso de la reacción precipitó como un sólido cristalino el ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico, que es un producto.
 30 Finalizada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 0,5 ml de acetona y la mezcla resultante se filtró, obteniéndose una mezcla que contenía 60,7 mg (rendimiento del aislamiento en relación a 3-amino-3-fenilpropionato de 2-metoxietilo (mezcla racémica) = 41,0%) de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y lipasa.

35 El ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico se convirtió en (S)-3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo de manera convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 99,8%.

40 El (R)-3-amino-3-fenilpropionato de 2-metoxietilo se convirtió en (R)-3-benzoilamino-3-fenilpropionato de 2-metoxietilo de manera convencional y se determinó su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución, usando una columna ópticamente activa, siendo el ee de 92,2%.

Por cierto, el valor de E en la presente reacción fue 2970.

45 Condiciones analíticas de la cromatografía de líquidos de alta resolución:
 3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo ópticamente activo
 Columna: Chiral CD-Ph (Ø 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Shiseido Co. Ltd.)
 Disolvente: acetonitrilo/agua (1/9 v/v)
 Dihidrogenofosfato potásico 40 mmol/l
 Ajustado a pH 3,5 con ácido fosfórico
 50 Caudal: 0,5 ml/min
 Temperatura: 30°C
 Longitud de onda: 220 nm.

55 3-benzoilamino-3-fenilpropionato de 2-metoxietilo ópticamente activo
 Columna: Chiralcel OJ-H (Ø 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Daicel Chemical Industries, Ltd.)
 Disolvente: hexano/alcohol isopropílico (8/2 v/v)

Caudal: 0,5 ml/min
 Temperatura: 30°C
 Longitud de onda: 220 nm.

- 5 Además, las propiedades físicas del ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 1, y las propiedades físicas del (R)-3-amino-3-fenilpropionato de 2-metoxietilo eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 4.

Ejemplo 4 (Síntesis del ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo)

10 A 2,0 ml de t-butil metil éter saturado con agua se añadieron 200 mg (1,03 mmol) de 3-amino-3-fenilpropionato de etilo (mezcla racémica) y 10,0 mg de lipasa (Amano Lipase PS (nombre comercial)), adquirible en Aldrich) obtenido de *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) y la mezcla se mantuvo a 30°C. A la mezcla resultante se añadieron 18,6 µl de tampón de fosfato de 0,2 mol/l (solución tampón de fosfato en la que se añadieron 1 mol/l de solución acuosa de hidróxido potásico a 0,2 mol/l de solución acuosa de dihidrogenofosfato potásico para ajustar su pH a 8,2) a la misma temperatura y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación a 30°C durante 66 h. La Amano Lipase PS estaba sustancialmente en estado de suspensión durante la reacción, y en el transcurso de la reacción precipitó como un sólido cristalino el ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico, que es un producto. Finalizada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 0,5 ml de acetona y la mezcla resultante se filtró, obteniéndose una mezcla que contenía 68,7 mg (rendimiento del aislamiento en relación a 3-amino-3-fenilpropionato de etilo (mezcla racémica) = 40,2%) de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y lipasa.

25 El ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico se convirtió en 3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo de manera convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 99,9%.

30 El (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo se convirtió luego en (R)-3-(2-furoilamino)-3-fenilpropionato de etilo de acuerdo con un procedimiento convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 90,6%.

Por cierto, el valor de E en la presente reacción fue 5012.

Condiciones analíticas de la cromatografía de líquidos de alta resolución:

35 3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo ópticamente activo
 Columna: Chiral CD-Ph (Ø 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Shiseido Co. Ltd.)
 Disolvente: acetonitrilo/agua (1/9 v/v)
 Dihidrogenofosfato potásico 40 mmol/l
 Ajustado a pH 3,5 con ácido fosfórico
 Caudal: 0,5 ml/min
 40 Temperatura: 30°C
 Longitud de onda: 220 nm.

3-(2-furoilamino)-3-fenilpropionato de etilo ópticamente activo

45 Columna: Chiralcel OJ-H (Ø 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Daicel Chemical Industries, Ltd.)
 Disolvente: hexano/alcohol isopropílico (9/1 v/v)
 Caudal: 0,5 ml/min
 Temperatura: 30°C
 Longitud de onda: 220 nm.

- 50 Además, las propiedades físicas del ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 1 y las propiedades físicas del (R)-3-amino-fenilpropionato de etilo eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 2.

Ejemplo 5 (Síntesis de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo)

55 A 2,0 ml de t-butil metil éter saturado con agua se añadieron 200 mg (1,03 mmol) de 3-amino-3-fenilpropionato de

etilo (mezcla racémica), 20 µl de un tensioactivo (Triton X-100 (nombre comercial)) y 18,6 µl agua, y la mezcla se mantuvo a 30°C. A la mezcla resultante se añadieron 10,0 mg de lipasa (Amano Lipase PS (nombre comercial)), adquirible en Aldrich) obtenida de *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) a la misma temperatura y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación a 30°C durante 42 h. La Amano Lipase PS sustancialmente estaba en suspensión durante la reacción y en el transcurso de la reacción precipitó como un sólido cristalino el ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico, que es un producto. Finalizada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 0,5 ml de acetona y la mezcla resultante se filtró, obteniéndose una mezcla que contenía 68,4 mg (rendimiento del aislamiento en relación a 3-amino-3-fenilpropionato de etilo (mezcla racémica) = 40,0%) de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y lipasa.

El ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico se convirtió en 3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo de manera convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 99,9%.

El (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo se convirtió luego en (R)-3-(2-furoilamino)-3-fenilpropionato de etilo de acuerdo con un procedimiento convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 96,5%.

Por cierto, el valor de E en la presente reacción fue 8169.

Condiciones analíticas de la cromatografía de líquidos de alta resolución:

3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo ópticamente activo

Columna: Chiral CD-Ph (Ø 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Shiseido Co. Ltd.)

Disolvente: acetonitrilo/agua (1/9 v/v)

Dihidrogenofosfato potásico 40 mmol/l

Ajustado a pH 3,5 con ácido fosfórico

Caudal: 0,5 ml/min

Temperatura: 30°C

Longitud de onda: 220 nm.

3-amino-3-(2-furoilamino)-3-fenilpropionato de etilo ópticamente activo

Columna: Chiralcel OJ-H (Ø 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Disolvente: hexano/alcohol isopropílico (9/1 v/v)

Caudal: 0,5 ml/min

Temperatura: 30°C

Longitud de onda: 220 nm.

Además, las propiedades físicas del ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 1 y las propiedades físicas del (R)-3-amino-fenilpropionato de etilo eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 2.

Ejemplo de referencia 4 (Tratamiento químico de la lipasa)

A 50 ml de tampón fosfato de 0,1 mol/l (solución tampón de fosfato en la que se añadió solución acuosa de 0,1 mol/l de hidrogenofosfato disódico a solución acuosa de 0,1 mol/l de dihidrogenofosfato potásico para ajustar su pH a 7,0) se añadieron 5,00 g de lipasa (Amano Lipase PS (nombre comercial), adquirible en Aldrich) originaria de *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se filtró la mezcla a presión reducida y el filtrado resultante se liofilizó, obteniéndose 1,50 g de lipasa tratada como un polvo verde.

Ejemplo 6 (Síntesis de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo)

A 2,0 ml de t-butil metil éter saturado con agua se añadieron 200 mg (1,03 mmol) de 3-amino-3-fenilpropionato de etilo (mezcla racémica), 5 mg de tierra de diatomeas y 18,6 µl de agua y la mezcla se mantuvo a 30°C. A la mezcla resultante se añadieron 10,0 mg de lipasa químicamente tratada preparada en el ejemplo de referencia 4 a la misma temperatura y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación a 30°C durante 40 h. La Amano Lipase PS

5 sustancialmente estaba en suspensión durante la reacción y en el transcurso de la reacción precipitó como un sólido cristalino el ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico, que es un producto. Finalizada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 0,5 ml de acetona y la mezcla resultante se filtró, obteniéndose una mezcla que contenía 69,7 mg (rendimiento del aislamiento en relación a 3-amino-3-fenilpropionato de etilo (mezcla racémica) = 40,0%) de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y lipasa.

10 El ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico se convirtió en (S)-3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo de manera convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 99,9%.

El (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo se convirtió luego en (R)-3-(2-furoilamino)-3-fenilpropionato de etilo de acuerdo con un procedimiento convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 95,7%.

15 Por cierto, el valor de E en la presente reacción fue 6947.

Condiciones analíticas de la cromatografía de líquidos de alta resolución:

3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo ópticamente activo

20 Columna: Chiral CD-Ph (\varnothing 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Shiseido Co. Ltd.)

Disolvente: acetonitrilo/agua (1/9 v/v)

Dihidrogenofosfato potásico 40 mmol/l

Ajustado a pH 3,5 con ácido fosfórico

Caudal: 0,5 ml/min

Temperatura: 30°C

25 Longitud de onda: 220 nm.

3-amino-3-(2-furoilamino)-3-fenilpropionato de etilo ópticamente activo

Columna: Chiralcel OJ-H (\varnothing 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Daicel Chemical Industries, Ltd.)

30 Disolvente: hexano/alcohol isopropílico (9/1 v/v)

Caudal: 0,5 ml/min

Temperatura: 30°C

Longitud de onda: 220 nm.

35 Además, las propiedades físicas del ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 1. Las propiedades físicas del (R)-3-amino-fenilpropionato de etilo eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 2.

Ejemplo 7 (Síntesis de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo)

40 A 2,0 ml de t-butil metil éter saturado con agua se añadieron 200 mg (1,03 mmol) de 3-amino-3-fenilpropionato de etilo (mezcla racémica) y 10,0 mg de la lipasa químicamente tratada preparada en el ejemplo de referencia 4, y la mezcla se mantuvo a 30°C. A la mezcla resultante se añadieron 20,0 μ l de un tensioactivo (Triton XC-100, nombre comercial) y 18,6 μ l de agua a la misma temperatura y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación a 30°C durante 45 28 h. En el transcurso de la reacción precipitó como un sólido cristalino el ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico, que es un producto. Finalizada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 0,5 ml de acetona y la mezcla resultante se filtró, obteniéndose una mezcla que contenía 69,3 mg (rendimiento del aislamiento en relación a 3-amino-3-fenilpropionato de etilo (mezcla racémica) = 40,5%) de ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico y lipasa.

50 El ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico se convirtió en (S)-3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo de manera convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 99,9%.

55 El (R)-3-amino-3-fenilpropionato de etilo se convirtió luego en (R)-3-(2-furoilamino)-3-fenilpropionato de etilo de acuerdo con un procedimiento convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 89,0%.

Por cierto, el valor de E en la presente reacción fue 6007.

Condiciones analíticas de la cromatografía de líquidos de alta resolución:

3-amino-3-fenilpropionato de n-propilo ópticamente activo

5 Columna: Chiral CD-Ph (\varnothing 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Shiseido Co. Ltd.)

Disolvente: acetonitrilo/agua (1/9 v/v)

Dihidrogenofosfato potásico 40 mmol/l

Ajustado a pH 3,5 con ácido fosfórico

Caudal: 0,5 ml/min

10 Temperatura: 30°C

Longitud de onda: 220 nm.

3-amino-3-(2-furoilamino)-3-fenilpropionato de etilo ópticamente activo

Columna: Chiralcel OJ-H (\varnothing 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Daicel Chemical Industries, Ltd.)

15 Disolvente: hexano/alcohol isopropílico (9/1 v/v)

Caudal: 0,5 ml/min

Temperatura: 30°C

Longitud de onda: 220 nm.

20 Además, las propiedades físicas del ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 1 y las propiedades físicas del (R)-3-amino-fenilpropionato de etilo eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 2.

Ejemplo de referencia 5 (Síntesis de ácido 3-amino-3-(4-tolil)-propiónico (mezcla racémica))

25 A 250 ml de etanol se añadieron 50,0 g (0,42 mol) de 4-tolilaldehído, 47,6 g (0,46 mol) de ácido malónico y 64,2 g (0,83 mol) de acetato amónico y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación y a reflujo (80-90°C) durante 7,5 h. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0-5°C durante 30 min y luego se filtró, obteniéndose 51,4 g (rendimiento de aislamiento en relación a 4-tolilaldehído: 68,9%) de ácido 3-amino-(4-tolil)propiónico como un polvo blanco.

30 Por cierto, las propiedades físicas del ácido 3-amino-(4-tolil)propiónico (mezcla racémica) eran las siguientes:

RMN ¹H (δ (ppm), D₂O+DCI): 2,30 (s, 3H), 3,04 (dd, 1H, J=17,1, 6,8 Hz), 3,20 (dd, 1H, J=17,1, 7,3 Hz), 4,74 (dd, 1H, J=7,3, 6,8 Hz), 7,29 (d, 2H, 8,3 Hz), 7,36 (d, 2H, 8,3 Hz)

35 RMN ¹³C (δ (ppm)), D₂O+DCI): 23,4, 40,7, 54,4, 130,0, 133,0, 135,0, 143,1, 176,3

EM (EI) m/z: 179 (M⁺)

EM (CI, i-C₄H₁₀) m/z: 189 (MH⁺)

Análisis elemental: Calculado: C 67,02%, H 7,31%, N 7,82%

40 Hallado: C 67,05%, H 7,40%, N 7,66%

Ejemplo de referencia 6 (Síntesis de 3-amino-3-(4-tolil)propionato de etilo (mezcla racémica))

45 A 660 ml (11,3 mol) de etanol se añadieron 132 g (179 mmol) de 3-amino-(4-tolil)propiónico (mezcla racémica) sintetizado en el ejemplo de referencia 5 y 86,7 g (884 mmol) de ácido sulfúrico conc., y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación durante 4 h a 60°C. Terminada la reacción, la mezcla de reacción obtenida se concentró a presión reducida y se añadió a ella solución acuosa de hidróxido sódico de 6 mol/l para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 8,5. Luego se añadieron a la mezcla de reacción 800 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua para someter la mezcla a extracción y se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro. Después de la filtración

50 se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose 130 g (rendimiento de aislamiento en relación al ácido 3-amino-3-(4-tolil)propiónico (mezcla racémica): 84,5%) de 3-amino-3-(4-tolil)propionato de etilo (mezcla racémica) como un líquido incoloro.

Por cierto, las propiedades físicas del 3-amino-3-(4-tolil)propionato de etilo (mezcla racémica) eran las siguientes:

55 RMN ¹H (δ (ppm), CDCl₃): 1,20 (t, 3H, J=7,3 Hz), 2,36 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H, J=7,8, 16,6 Hz), 3,26 (dd, 1H, J=6,3,

16,6 Hz), 4,11-4,18 (m, 2H), 4,82 (dd, 1H, J=6,3, 7,8 Hz), 7,35 (d, 2H, J=7,8 Hz), 7,42 (d, 2H, J=8,3 Hz)
 RMN ¹³C (δ (ppm), CDCl₃): 16,1, 23,1, 41,1, 54,2, 65,2, 129,9, 132,8, 134,9, 142,9, 174,3.

Ejemplo 8 (Síntesis de ácido (S)-3-amino-3-(4-tolil)propiónico y (R)-3-amino-3-(4-tolil)propionato de etilo)

5 A 2,5 ml de t-butil metil éter saturado con agua se añadieron 500 mg (2,41 mmol) de 3-amino-3-(4-tolil)propionato de etilo (mezcla racémica) y 25,0 mg de lipasa (Amano Lipase PS (nombre comercial), adquirible en Aldrich) originaria de *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*) y la mezcla resultante se mantuvo a 30°C. A la mezcla resultante se añadieron 43,4 μl de agua a la misma temperatura y la mezcla se hizo reaccionar bajo agitación a 10 30°C durante 52 h. La Amano Lipase PS estuvo durante la reacción sustancialmente en suspensión y en el transcurso de la reacción precipitó como un sólido cristalino el ácido (S)-3-amino-3-fenilpropiónico, que es un producto.

15 Finalizada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 0,5 ml de acetona y la mezcla resultante se filtró, obteniéndose una mezcla que contenía 175 mg (rendimiento del aislamiento en relación a 3-amino-3-(4-tolil)propionato de etilo (mezcla racémica) = 40,5%) de ácido (S)-3-amino-3-(4-tolil)propiónico y lipasa.

20 Cuando se midió la pureza del ácido (S)-3-amino-3-(4-tolil)propiónico por cromatografía de líquidos de alta resolución usando columna ópticamente activa, el ee fue de 99,8%.

El (R)-3-amino-3-(4-tolil)propionato de etilo se convirtió luego en (R)-3-(2-furoilamino)-3-(4-tolil)propionato de etilo de acuerdo con un procedimiento convencional y se midió su pureza óptica usando cromatografía de líquidos de alta resolución con columna ópticamente activa, siendo el ee de 84,0%.

25 Por cierto, el valor de E en la presente reacción fue 3454.

Condiciones analíticas de la cromatografía de líquidos de alta resolución:

Ácido 3-amino-3-(4-tolil)fenilpropiónico ópticamente activo

Columna: Chiral CD-Ph (Ø 0,46 cm x 25 cm x 2 columnas conectadas, adquirible en Shiseido Co. Ltd.)

30 Disolvente: acetonitrilo/agua (5/95 v/v)

Dihidrogenofosfato potásico 40 mmol/l

Ajustado a pH 3,5 con ácido fosfórico

Caudal: 0,5 ml/min

Temperatura: 30°C

35 Longitud de onda: 220 nm.

3-amino-3-(2-furoilamino)-3-(4-tolil)propionato de etilo ópticamente activo

Columna: Chiralcel OJ-H (Ø 0,46 cm x 25 cm, adquirible en Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Disolvente: hexano/alcohol isopropílico (9/1 v/v)

40 Caudal: 0,5 ml/min

Temperatura: 30°C

Longitud de onda: 220 nm.

45 Además, las propiedades físicas del ácido (S)-3-amino-3-(4-tolil)propiónico eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 5 y las propiedades físicas del (R)-3-amino-3-(4-tolil)propionato de etilo eran las mismas dadas en el ejemplo de referencia 6

Utilidad en la industria

50 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un (S o R)-β-aminoácido ópticamente activo y un éster de (R o S)-β-aminoácido ópticamente activo a partir de un éster de β-aminoácido (mezcla racémica) simultáneamente. Estos β-aminoácidos y sus ésteres son útiles como material de partida o intermedio de síntesis para un péptido fisiológicamente activo o antibióticos de la serie de lactamas.

55

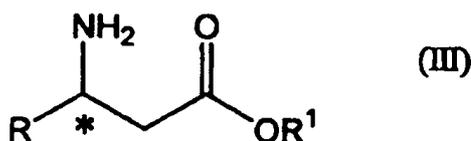
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un (S o R)- β -aminoácido ópticamente activo representado por la fórmula (II):



5

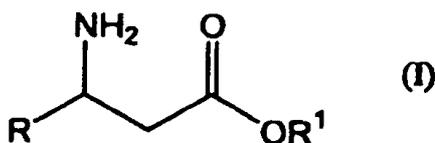
en la que R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialquilamino, un grupo ciano o un grupo nitro; un grupo alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialquilamino, un grupo ciano o un grupo nitro; un grupo alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialquilamino, un grupo ciano o un grupo nitro; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialquilamino, un grupo ciano o un grupo nitro; un grupo arilalquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilalquiloxilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono, un grupo ariloxilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo monoalquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo acilamino, un grupo ciano o un grupo alquilo halogenado; un grupo arilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilendioxi, un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo alquilo halogenado; o un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo alquilo halogenado, y * representa un átomo de carbono asimétrico, y un éster de (R o S)- β -aminoácido ópticamente activo representado por la fórmula (III):



30

en la que R tiene el mismo significado definido antes, R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo dialquilamino o un grupo ciano, y * representa un átomo de carbono asimétrico, con tal que tenga una configuración absoluta inversa a la del compuesto de fórmula (II), que comprende hacer reaccionar selectivamente agua y uno de los enantiómeros de un éster de β -aminoácido representado por la fórmula (I):

35



40

en la que R y R¹ tienen los mismos significados definidos antes, que es una mezcla racémica, en presencia de una lipasa en al menos un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo constituido por un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un éter y una cetona, en el que la cantidad de agua que se debe usar es de 0,1 a 10 mol en relación a 1 mol del éster de β -aminoácido

que es una mezcla racémica.

2.El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la lipasa se origina de *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*).

5 3.El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que están presentes en un sistema de reacción al menos una sal seleccionada entre una sal inorgánica seleccionada entre fosfato sódico y fosfato potásico, y una sal orgánica seleccionada entre acetato sódico, acetato amónico y citrato sódico.

10 4.El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la lipasa se liofiliza en presencia de un tampón.

5.El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el tampón se selecciona entre el grupo constituido por una solución acuosa de fosfato sódico, una solución acuosa de fosfato potásico y una solución acuosa de acetato amónico.

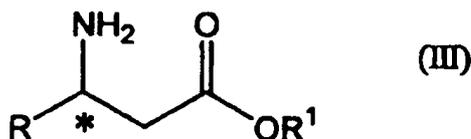
15 6.El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ es un grupo metilo o un grupo etilo, cada uno de los cuales puede tener sustituyente(s).

20 7.El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R¹ es un grupo sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alcoxilo.

8.El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un (S o R)-β-aminoácido ópticamente activo representado por la fórmula (II):

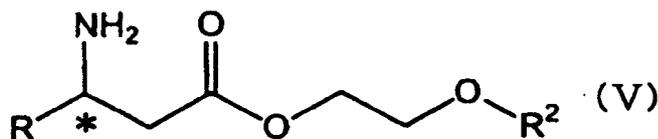


25 en la que R y R¹ tienen el mismo significado definido antes y * representa un átomo de carbono asimétrico, y un éster de (R o S)-β-aminoácido ópticamente activo representado por la fórmula (III):



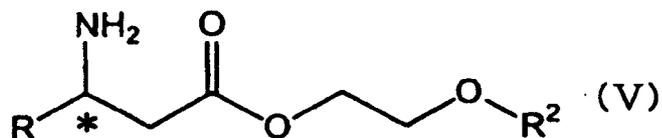
30 en la que R y R¹ tienen el mismo significado definido antes, * representa un átomo de carbono asimétrico, con tal que tenga una configuración absoluta inversa a la del compuesto de la fórmula (II), producidos por la reacción, se aísla cada uno de la mezcla.

35 9.El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el éster de (S o R)-β-aminoácido ópticamente activo es un éster 2-alcoxietílico de (S o R)-β-aminoácido ópticamente activo representado por la fórmula (V):



40 en la que R tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1, R² representa un grupo alquilo y * representa un átomo de carbono asimétrico

10.Un éster 2-alcoxietílico de (S o R)-β-aminoácido ópticamente activo representado por la fórmula (V):



5 en la que R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialquilamino, un grupo ciano o un grupo nitro; un grupo alquenilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialquilamino, un grupo ciano o un grupo nitro; un grupo alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialquilamino, un grupo ciano o un grupo nitro; un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo dialquilamino, un grupo ciano o un grupo nitro; un grupo arilalquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilalquiloxilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono, un grupo ariloxilo, un grupo alcoxialcoxilo, un grupo monoalquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo acilamino, un grupo ciano o un grupo alquilo halogenado; un grupo arilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilendioxo, un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo alquilo halogenado; o un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo alquilo halogenado, R² representa un grupo alquilo y * representa un átomo de carbono asimétrico,

10
 15
 20