

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 415**

51 Int. Cl.:

**C12P 7/40** (2006.01)

**C12P 41/00** (2006.01)

**C07C 51/09** (2006.01)

**C07C 51/377** (2006.01)

**C07C 67/347** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2009 E 09794447 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2311974**

54 Título: **Procedimiento para producir el ácido (1S, 2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico**

30 Prioridad:

**11.07.2008 JP 2008182066**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**19.04.2013**

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED  
(50.0%)**

**27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku**

**Tokyo 104-8260, JP y**

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HATAKEYAMA, KEISUKE;**

**MIKI, TAKASHI y**

**HIRATA, NORIHIKO**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 401 415 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 producir el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico y a un procedimiento para producir el ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico.

**10 Antecedentes de la técnica**

Un ejemplo de un procedimiento para producir ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico es la hidrólisis de una mezcla de cuatro isómeros de ácido 2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico utilizando una esterasa (por ejemplo tal como se da a conocer en la literatura de patentes (LPT) 1). Sin embargo, el procedimiento dado a conocer en LPT 1 presenta un bajo rendimiento y resulta problemático en términos de selectividad debido a que la mezcla de cuatro isómeros se hidroliza asimétricamente.

La patente JP nº 2001/000176A se refiere a células de *Bacillus* que producen una esterasa utilizada para la preparación de ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropán-1-carboxílico ópticamente activo mediante la reacción de dicho éster de ácido 2-cloro-2-fluorociclopropán-1-carboxílico y la hidrólisis preferente del éster de ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropán-1-carboxílico.

**Lista bibliográfica****25 Literatura de patentes**

LPT 1: publicación de patente japonesa no examinada nº 1998-80298

LPT 2: documento JP nº 2001/000176A

30

**Sumario de la invención****Problema técnico**

Bajo dichas circunstancias, se ha llevado a cabo una investigación exhaustiva a fin de desarrollar un procedimiento industrialmente ventajoso para producir ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico y han encontrado que, al hidrolizar el éster del ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico utilizando un enzima que puede hidrolizar selectivamente el éster del ácido (1R,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico que se da a conocer en LPT 1 mencionado anteriormente, puede hidrolizarse selectivamente el éster de ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico y puede producirse ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico con elevados rendimiento y selectividad. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en este resultado. Se ha descubierto además que el ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico puede obtenerse mediante la reducción del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico anteriormente obtenido y que la reducción puede realizarse con un rendimiento más alto al llevar a cabo una reducción utilizando una aleación de níquel-aluminio activado.

45

**Solución al problema**

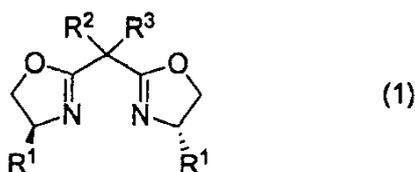
La presente invención proporciona los puntos 1 a 9 descritos a continuación.

50 Punto 1. Un procedimiento para producir ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico que comprende hidrolizar un éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico utilizando una esterasa derivada de *Burkholderia cepacia*.

55 Punto 2. El procedimiento de producción según el Punto 1, en el que el procedimiento comprende hacer reaccionar 1-cloro-1-fluoroetileno con éster de ácido diazoacético en presencia de un complejo asimétrico con el fin de obtener éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico e hidrolizar el éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico utilizando una esterasa derivada de *Burkholderia cepacia*.

60 Punto 3. El procedimiento de producción según el Punto 2, en el que el complejo asimétrico es un complejo asimétrico de cobre obtenido poniendo en contacto un compuesto de cobre con un ligando ópticamente activo.

Punto 4. El procedimiento de producción según el Punto 3, en el que el ligando ópticamente activo es un compuesto bisoxazolina ópticamente activo representado por la fórmula (1):



en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo fenilo que puede sustituirse, un grupo aralquilo que puede sustituirse, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>.

Punto 5. El procedimiento de producción según el Punto 3, en el que el ligando ópticamente activo es el 2,2-bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]propano.

Punto 6. El procedimiento de producción según cualquiera de los Puntos 1 a 5, en el que la esterasa derivada de *Burkholderia cepacia* es una esterasa que presenta una secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID nº 1 ó 2.

Punto 7. El procedimiento de producción según cualquiera de los Puntos 1 a 5, en el que la esterasa derivada de *Burkholderia cepacia* es una esterasa que presenta una secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID nº 1.

Punto 8. Un procedimiento para producir ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico, que comprende: producir ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico mediante el procedimiento de producción según cualquiera de los Puntos 1 a 7, y reducir el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

Punto 9. El procedimiento de producción según el Punto 8, en el que la reducción se lleva a cabo permitiendo que una base reaccione con una aleación de níquel-aluminio en presencia de ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

## Efectos ventajosos de la invención

La presente invención posibilita la producción de ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico con un rendimiento elevado y con suficiente selectividad. La presente invención posibilita además la producción de ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico con un rendimiento elevado mediante la reducción del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico resultante, por lo que resulta industrialmente ventajoso.

## Descripción de las formas de realización

La presente invención se explica en detalle a continuación.

### 1. Procedimiento para producir ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

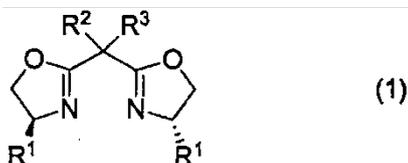
#### 1.1. Éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

El procedimiento para producir el éster del ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico utilizado en la presente invención se explica a continuación.

El éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico puede producirse mediante un procedimiento dado a conocer en la publicación de patente japonesa no examinada nº 2004-217608, en la publicación de patente japonesa no examinada nº 1997-124556, o similares. Entre ellas, el procedimiento de la publicación de patente japonesa no examinada nº 1997-124556 resulta preferido, en la que se hacen reaccionar 1-cloro-1-fluoroetileno y éster de ácido diazoacético en presencia de un complejo asimétrico. Un ejemplo preferido del complejo asimétrico es un complejo asimétrico de cobre obtenido mediante la puesta en contacto de un compuesto de cobre con un ligando ópticamente activo.

Puede utilizarse un compuesto de cobre monovalente o divalente a modo de compuesto de cobre. Entre los ejemplos específicos del mismo se incluyen acetato de cobre (I), acetato de cobre (II), trifluoroacetato de cobre (I), trifluoroacetato de cobre (II), naftenato de cobre (I), naftenato de cobre (II), octanoato de cobre (I), octanoato de cobre (II) y carboxilatos de cobre C<sub>2-15</sub> similares; cloruro de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (I), bromuro de cobre (II) y haluros de cobre similares; nitrato de cobre (I); nitrato de cobre (II) y metanosulfonato de cobre (I), metanosulfonato de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II) y sulfonatos de cobre similares. Estos compuestos de cobre pueden utilizarse individualmente o en combinación. Estos compuestos de cobre pueden ser un anhídrido o un hidrato. Entre ellos resultan preferidos el trifluorometanosulfonato de cobre (II) y el trifluorometanosulfonato de cobre (I). Puede prepararse trifluorometanosulfonato de cobre (I), por ejemplo, utilizando monohidrato de acetato de cobre (II), ácido trifluorometanosulfónico y fenilhidrazina en un sistema de reacción.

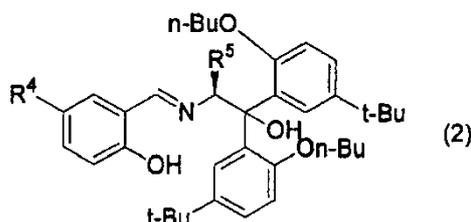
Un ejemplo de un ligando ópticamente activo es un compuesto bisoxazolina ópticamente activo (en adelante en la presente memoria denominado bisoxazolina ópticamente activa (1)) representado por la fórmula (1), a continuación:



5

en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo fenilo que puede sustituirse, un grupo aralquilo que puede sustituirse, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>. Otro ejemplo de un ligando ópticamente activo es un compuesto salicilaldimina (en adelante denominado salicilaldimina ópticamente activa (2)) representado por la fórmula (2), a continuación:

10



15

en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, y R<sup>5</sup> representa un grupo metilo o un grupo bencilo. De entre ellos resulta preferida la bisoxazolina ópticamente activa (1).

Entre los ejemplos de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> representados por R<sup>1</sup> en la fórmula (1) se incluyen el grupo metilo, el grupo etilo, el grupo n-propilo, el grupo isopropilo, el grupo n-butilo, el grupo isobutilo, el grupo sec-butilo y el grupo terc-butilo.

20

Entre los ejemplos de los grupos sustituidos opcionalmente en el grupo fenilo representados por R<sup>1</sup> se incluyen el grupo metilo, el grupo etilo, el grupo n-propilo, el grupo isopropilo, el grupo n-butilo, el grupo isobutilo, el grupo sec-butilo, el grupo terc-butilo, el grupo n-pentilo, el grupo n-hexilo, el grupo ciclohexilo y grupos alquilo C<sub>1-6</sub> similares; y el grupo metoxi, el grupo etoxi, el grupo n-propoxi, el grupo isopropoxi, el grupo n-butoxi, el grupo isobutoxi, el grupo sec-butoxi, el grupo terc-butoxi, el grupo n-pentiloxi, el grupo n-hexiloxi, el grupo ciclohexiloxi y grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> similares. Entre los grupos fenilo sustituidos con dichos grupos se incluyen el grupo 3-metilfenilo, el grupo 4-metilfenilo, el grupo 2-metoxifenilo, el grupo 3-metoxifenilo y el grupo 4-metoxifenilo.

25

Entre los ejemplos de grupos aralquilo que pueden sustituirse representados por R<sup>1</sup> se incluyen aquellos compuestos de los grupos fenilo sustituidos opcionalmente mencionados anteriormente, el grupo 1-naftilo o el grupo 2-naftilo y los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> anteriormente indicados. Entre los ejemplos específicos de los mismos se incluyen el grupo bencilo, el grupo 2-metilbencilo, el grupo 3-metilbencilo, el grupo 4-metilbencilo, el grupo 2-metoxibencilo, el grupo 3-metoxibencilo, el grupo 4-metoxibencilo, el grupo 1-naftilmetilo y el grupo 2-naftilmetilo.

30

Entre los ejemplos preferidos de R<sup>1</sup> se incluyen el grupo metilo, el grupo isopropilo, el grupo terc-butilo, el grupo fenilo y el grupo bencilo. Entre ellos resulta particularmente preferido el grupo terc-butilo.

35

Entre los ejemplos de los grupos alquilo C<sub>1-3</sub> representados por R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se incluyen el grupo metilo, el grupo etilo, el grupo n-propilo y el grupo isopropilo. Resulta preferido que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> sean ambos átomos de hidrógeno, ambos grupos metilo o ambos grupos etilo. Resulta particularmente preferido que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> sean ambos grupos metilo.

40

Entre los ejemplos específicos de dichas bisoxazolininas ópticamente activas (1) se incluyen bis[2-[(4S)-isopropiloxazolina]metano, bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]metano, bis[2-[(4S)-feniloxazolina]metano, bis[2-[(4S)-benciloxazolina]metano, bis[2-[(4S)-(2-metoxifenil)oxazolina]metano, bis[2-[(4S)-(4-metoxifenil)oxazolina]metano, bis[2-[(4S)-(4-metoxifenil)oxazolina]metano, bis[2-[(4S)-(4-trifluorometilfenil)oxazolina]metano, bis[2-[(4S)-(naftalén-1-il)oxazolina]metano, bis[2-[(4S)-(naftalén-2-il)oxazolina]metano, 2,2-bis[2-[(4S)-isopropiloxazolina]propano, 2,2-bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]propano, 2,2-bis[2-[(4S)-feniloxazolina]propano, 2,2-bis[2-[(4S)-benciloxazolina]propano, 2,2-bis[2-[(4S)-(2-metoxifenil)oxazolina]propano, 2,2-bis[2-[(4S)-(4-metoxifenil)oxazolina]propano, 2,2-bis[2-[(4S)-(4-metoxifenil)oxazolina]propano, 2,2-bis[2-[(4S)-(4-trifluorometilfenil)oxazolina]propano, 2,2-bis[2-[(4S)-(naftalén-1-il)oxazolina]propano y 2,2-bis[2-[(4S)-(naftalén-2-il)oxazolina]propano. De entre ellos resulta preferido el 2,2-bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]propano.

45

50

El compuesto bisoxazolina ópticamente activo (1) puede ser uno disponible comercialmente o puede prepararse mediante cualquier procedimiento conocido (por ejemplo el procedimiento dado a conocer en la publicación de patente japonesa no examinada nº 2006-45194).

5 En la fórmula (2), R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, y resulta preferido un grupo nitro.

Entre los ejemplos de salicilaldimina ópticamente activa (2) se incluyen [(S)-N-salicilidén-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol], [(S)-N-salicilidén-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol], [(S)-N-(5-nitrosalicilidén)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-1-propanol] y [(S)-N-(5-nitrosalicilidén)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-n-butoxifenil)-3-fenil-1-propanol].

La salicilaldimina ópticamente activa (2) puede prepararse mediante cualquier procedimiento conocido (por ejemplo el procedimiento dado a conocer en la publicación de patente japonesa no examinada nº 2001-2789853).

15 En ésta, el 1-cloro-1-fluoroetileno disponible comercialmente o el 1-cloro-1-fluoroetileno pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido.

Entre los ejemplos de ésteres de ácido diazoacético se incluyen el diazoacetato de metilo, el diazoacetato de etilo, el diazoacetato de n-propilo, el diazoacetato de isopropilo, el diazoacetato de n-butilo, el diazoacetato de isobutilo, el diazoacetato de sec-butilo, el diazoacetato de terc-butilo, el diazoacetato de n-pentilo, el diazoacetato de n-hexilo, el diazoacetato de ciclohexilo y los ésteres de alquilo C<sub>1-6</sub> similares. De entre ellos, el diazoacetato de metilo, el diazoacetato de etilo y el diazoacetato de n-propilo resultan preferente, y resulta particularmente preferido el diazoacetato de etilo.

25 El procedimiento de producción del éster de ácido diazoacético no se encuentra limitado y puede utilizarse un procedimiento conocido, por ejemplo el dado a conocer en Organic Synthesis volumen 3 de la colección, página 392.

La cantidad de 1-cloro-1-fluoroetileno es generalmente de 0,5 a 50 veces, preferentemente 1 a 10 veces, y más preferentemente 1,5 a 5 veces la cantidad en moles de éster de ácido diazoacético.

30 La cantidad de compuesto de cobre es generalmente de 0,0001 a 1 veces, preferentemente 0,0005 a 0,1 veces, y más preferentemente 0,001 a 0,02 veces la cantidad en moles de éster de ácido diazoacético.

35 La cantidad de ligando ópticamente activo es generalmente de 0,5 a 5 veces, preferentemente de 0,5 a 3 veces, y más preferentemente de 0,7 a 1,5 veces la cantidad en moles del compuesto de cobre.

La reacción entre el 1-cloro-1-fluoroetileno y el éster de ácido diazoacético generalmente se lleva a cabo en presencia de un solvente de reacción. Entre los ejemplos de solventes de reacción utilizables se incluyen diclorometano, dicloroetano, cloroformo, cloruro de n-butilo, tetracloruro de carbono, ortodichlorobenceno, trifluorotolueno y solventes hidrocarburos halogenados similares; n-hexano, n-heptano, ciclohexano y solventes de hidrocarburo alifático similares; benceno, tolueno, xileno y solventes hidrocarburos aromáticos similares; acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de n-pentilo y solventes éster similares, y metil-éter de terc-butilo, tetrahidrofurano y solventes etéreos similares. Entre ellos resultan particularmente preferidos los solventes de hidrocarburo halogenado y los solventes de hidrocarburo alifático y el orto-dichlorobenceno, el trifluorotolueno y el n-heptano. Estos solventes de reacción pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

40 La cantidad de solvente de reacción no se encuentra limitada y se encuentra comprendida en el intervalo de generalmente 100 veces en peso o menos, preferentemente 0,1 a 10 veces en peso, y más preferentemente 0,5 a 3 veces en peso la cantidad del éster de ácido diazoacético.

La temperatura de reacción se encuentra comprendida en el intervalo de generalmente -78°C a 50°C, preferentemente de -30°C a 30°C, y más preferentemente de -10°C a 20°C.

55 La reacción se lleva a cabo generalmente mediante la mezcla de un compuesto de cobre y un ligando ópticamente activo, añadiendo 1-cloro-1-fluoroetileno a los mismos y añadiendo éster de ácido diazoacético a la mezcla. En la presente invención la adición del éster de ácido diazoacético se lleva a cabo generalmente durante 1 a 50 horas, y preferentemente durante 2 a 30 horas.

60 La reacción puede llevarse a cabo bajo presión atmosférica, aunque preferentemente se lleva a cabo bajo presión utilizando un autoclave o recipiente similar resistente a la presión. Puede realizarse un seguimiento del curso de la reacción mediante cromatografía de capa fina, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alto rendimiento o una técnica analítica similar utilizada comúnmente.

65 La mezcla de reacción tras completarse la reacción contiene éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, y la mezcla de reacción resultante puede aportarse a la hidrólisis enzimática de la

presente invención sin procesamiento adicional. Sin embargo, el éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico generalmente se aísla a partir de la mezcla de reacción llevando a cabo el lavado, la concentración o posprocesamiento estándar similar antes de aportarlo a la hidrólisis enzimática de la presente invención. Alternativamente, el éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico aislado puede suministrarse a la hidrólisis enzimática de la presente invención tras purificarlo adicionalmente mediante un tratamiento de purificación ordinario, tal como una destilación o la cromatografía de columna.

Entre los ejemplos de ésteres de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenidos de esta manera se incluyen metil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, n-propil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, isopropil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, n-butil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, isobutil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, sec-butil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, terc-butil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, n-pentil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, n-hexil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico y ciclohexil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico. De entre ellos resultan preferidos metil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico y n-propil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico y resulta particularmente preferido etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

### 1.2. Hidrólisis de éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Un procedimiento para producir ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, en el que el éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenido anteriormente se hidroliza utilizando una esterasa derivada de *Burkholderia cepacia* se explica a continuación (en la presente memoria, puede hacerse referencia a dicho procedimiento como "la hidrólisis enzimática de la presente invención").

La esterasa derivada de *Burkholderia cepacia* (en adelante denominada el enzima de la presente invención) puede ser una que se encuentre comercializada y puede prepararse mediante cualquier procedimiento conocido. A modo del enzima de la presente invención, resulta preferente una esterasa que presente la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID nº 1 ó 2 y la esterasa que presenta la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID nº 1 resulta más preferente.

Puede prepararse una esterasa que presente la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID nº 1, según el procedimiento dado a conocer en la publicación de patente japonesa nº 3410128. Más específicamente, la lipasa derivada de *Pseudomonas cepacia* A-0727 (FERM-P nº 13272) en la publicación de patente japonesa nº 3410128 corresponde a la misma. Puede prepararse una esterasa que presente la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID nº 2, mediante el procedimiento dado a conocer en la publicación de patente japonesa nº 3079276. La lipasa derivada de *Pseudomonas cepacia* M-12-33 (FERM-P nº 9871) corresponde a la misma. *Pseudomonas cepacia* dada a conocer en dichas publicaciones es el nombre antiguo de *Burkholderia cepacia*. La esterasa que presenta la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID nº 1 y la esterasa que presenta la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID nº 2, respectivamente, se encuentran disponibles comercialmente de Amano Enzyme Inc. bajo las marcas comerciales "lipasa AH" y "lipasa PS".

El enzima de la presente invención es conocido que presenta la capacidad de hidrolizar selectivamente el éster de ácido (1R,2S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico. Al hidrolizar el éster del ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico utilizando el enzima de la presente invención que presenta dicha capacidad, puede hidrolizarse selectivamente el éster del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, permitiendo obtener el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico a rendimiento elevado y con excelente selectividad.

El enzima de la presente invención puede utilizarse en diversas formas, tales como de enzima purificado, enzima bruto, cultivo microbiano, célula microbiana y producto procesado de los mismos. En la presente memoria, producto procesado se refiere a, por ejemplo, células microbianas liofilizadas, células microbianas secadas con acetona, células microbianas trituradas, células microbianas autolisadas, células microbianas sonicadas, extractos celulares microbianos y células microbianas tratadas con álcali. También resulta posible utilizar los enzimas anteriormente indicados que presentan diversas purezas y formas tras inmovilizarlas mediante un procedimiento conocido, tal como la adsorción a gel de sílice, cerámica o un portador inorgánico similar, celulosa o resina de intercambio iónico; un procedimiento en poliacrilamida, un procedimiento en gel de polisacárido que contiene azufre (por ejemplo un procedimiento en gel de carragenano), un procedimiento en gel de ácido algínico y un procedimiento en gel de agar.

La cantidad del enzima de la presente invención puede seleccionarse convenientemente para prevenir una reacción prolongada y la reducción de la selectividad. Por ejemplo, al utilizar un enzima purificado o un enzima bruto, la cantidad del mismo generalmente es 0,001 a 2 veces en peso, preferentemente 0,002 a 0,5 veces en peso, más preferentemente 0,005 a 0,2 veces en peso, todavía más preferentemente 0,005 a 0,1 veces en peso la cantidad del éster del ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico. Al utilizar un cultivo microbiano, una célula microbiana o un producto procesado de los mismos, la cantidad de los mismos generalmente es de 0,01 a 200 veces en peso, y

preferentemente 0,1 a 50 veces en peso la cantidad del éster del ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico. La utilización del enzima de la presente invención en una cantidad comprendida dentro del intervalo anteriormente indicado permite obtener ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico con excelente selectividad y sin que se produzca una reacción prolongada.

5 La reacción se lleva a cabo en presencia de agua. Se utiliza agua en forma de una solución acuosa de fosfato sódico, una solución acuosa de fosfato potásico, una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico o una solución tampón similar de sales inorgánicas, o una solución acuosa de acetato sódico, una solución acuosa de citrato sódico  
10 de sales inorgánicas y resulta particularmente preferida una solución acuosa de fosfato sódico o una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. La concentración de la solución tampón no se encuentra limitada y es de generalmente 5 moles/l o inferior, y preferentemente se encuentra comprendida en el intervalo de 0,01 a 2 moles/l. La cantidad de agua no se encuentra limitada y es generalmente de 1 a 100 veces en peso, preferentemente de 1 a 50 veces en peso, y más preferentemente de 3 a 30 veces en peso la cantidad del éster del ácido (1S)-2-cloro-2-  
15 fluorociclopropanocarboxílico.

La hidrólisis enzimática de la presente invención puede llevarse a cabo en presencia de un solvente orgánico hidrófobo, un solvente orgánico hidrofílico o un solvente orgánico similar. Entre los ejemplos de solventes orgánicos hidrófobos se incluyen metil-éter terc-butílico, éter isopropílico y solventes etéreos similares, y tolueno, hexano, ciclohexano, heptano y solventes de hidrocarburo similares. Entre los ejemplos de solventes orgánicos hidrofílicos se incluyen terc-butanol, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, n-butanol y solventes alcoholes similares; tetrahidrofurano y solventes etéreos similares; dimetilsulfóxido y solventes sulfóxido similares; acetona y solventes cetona similares; acetonitrilo y solventes nitrilo similares, y N,N-dimetilformamida y solventes amida similares. Estos solventes orgánicos hidrófobos y solventes orgánicos hidrofílicos pueden utilizarse individualmente o en una  
20 combinación de dos o más.

Al utilizar un solvente orgánico, la cantidad del mismo es generalmente 100 veces en peso o menos, y preferentemente 0,1 a 50 veces en peso la cantidad del éster del ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

30 La hidrólisis enzimática de la presente invención se lleva a cabo generalmente mediante la mezcla de agua o una solución tampón, éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico y el enzima de la presente invención. Pueden añadirse en cualquier orden.

La temperatura de la reacción es generalmente de 0°C a 100°C, preferentemente de 10°C a 60°C, y más preferentemente de 30°C a 50°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción y se encuentra comprendido dentro del intervalo de generalmente 1 hora a 7 días, y preferentemente de 2 horas a 72 horas. El curso de la reacción puede confirmarse mediante cromatografía de capa fina, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alto rendimiento o una técnica analítica utilizada comúnmente similar.

40 El pH de la mezcla durante la reacción generalmente es de 4 a 10, preferentemente de 5 a 9, y más preferentemente de 6 a 8. Durante la reacción, el pH puede ajustarse a un intervalo deseable mediante la adición de una base. Entre los ejemplos de bases utilizables se incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxidos de metal alcalino similares; carbonato sódico, carbonato potásico y carbonatos de metal alcalino similares; carbonato de calcio y carbonatos de metal alcalino-térreo similares; hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico e hidrogenocarbonatos de metal alcalino similares; dihidrogenofosfato sódico, hidrogenofosfato disódico, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio y fosfatos de metal alcalino similares; trietilamina, piridina y bases orgánicas similares; y amonio. Estas bases pueden utilizares individualmente o en una combinación de dos o más. Estas bases se utilizan generalmente en forma de una solución acuosa, aunque puede encontrarse en una forma sólida o pueden suspenderse en una solución.

50 La mezcla de reacción tras completarse la reacción contiene ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico y el posprocesamiento se lleva a cabo generalmente para separarlo del enzima utilizado en la reacción, el tampón, el éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico no reaccionado, etc.

55 El posprocesamiento puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, un procedimiento en el que la mezcla de reacción se concentra en caso necesario y después se lleva a cabo la separación/purificación utilizando la cromatografía en gel de sílice, un procedimiento en el que se lleva a cabo la separación/purificación mediante destilación tras la concentración, o un procedimiento en el que se lleva a cabo la separación/purificación mediante separación líquido-líquido tras la concentración.

60 En el caso de que se lleve a cabo la separación/purificación mediante separación líquido-líquido, en el caso de que se utilice un solvente orgánico que sea soluble tanto en agua como en un solvente orgánico hidrófobo durante la reacción, puede llevarse a cabo la separación líquido-líquido tras eliminar el solvente orgánico mediante destilación. En el caso de que la mezcla de reacción contenga un enzima insoluble, soporte de inmovilización y similar, puede  
65 llevarse a cabo la separación líquido-líquido tras eliminar dichas sustancias mediante filtración.

5 Con el fin de aislar el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico objetivo del éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico no reaccionado mediante separación líquido-líquido, el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico debe extraerse en una capa acuosa en forma de una sal mediante la utilización de un solvente orgánico hidrófobo y agua y ajustando el pH de la capa acuosa a básico, y después separando la capa acuosa de la capa orgánica.

10 Entre los ejemplos de solventes orgánicos hidrófobos se incluyen metil-éster terc-butílico, éter isopropílico y solventes etéreos similares; tolueno y solventes hidrocarburos aromáticos similares; hexano, ciclohexano, heptano y solventes hidrocarburos alifáticos similares; diclorometano, dicloroetano, cloroformo, clorobenceno, ortodichlorobenceno y solventes hidrocarburos halogenados similares; acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo y solventes éster similares; y metil-isobutil cetona y solventes cetona similares. Al utilizar un solvente orgánico hidrófobo durante la reacción, puede llevarse a cabo la separación líquido-líquido sin ningún tratamiento adicional.

15 El pH de la capa acuosa utilizada para la extracción con el propósito mencionado anteriormente es generalmente de 8 ó superior, y preferentemente se encuentra comprendido en el intervalo de 10 a 14. Con el fin de ajustar el valor del pH, puede utilizarse una base. Las bases utilizables son las mismas que las utilizables para ajustar el pH durante la reacción.

20 Con el fin de aislar el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico del enzima, el tampón y los componentes solubles en agua similares utilizados en la reacción mediante separación líquido-líquido, el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico debería extraerse en la capa orgánica mediante la utilización de un solvente orgánico hidrófobo y agua y ajustando el pH de la capa acuosa a ácido, y después separando la capa orgánica de la capa acuosa.

25 El pH de la capa acuosa utilizado para la extracción para el propósito mencionado anteriormente generalmente es de 7 o inferior, y preferentemente se encuentra comprendido en el intervalo de 0,1 a 3. Con el fin de ajustar el pH, puede utilizarse un ácido. Entre los ejemplos de ácidos utilizables se incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácidos inorgánicos similares; ácido acético, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácidos orgánicos similares, y sales de los mismos.

30 El ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico objetivo puede aislarse sometiendo una solución acuosa o una solución de solvente orgánico que contiene el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico resultante a concentración o cristalización. El ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico aislado puede purificarse adicionalmente mediante recristalización, destilación, cromatografía de columna o un tratamiento de purificación ordinaria similar.

35 Entre los ejemplos de solventes utilizados para cristalizar o recristalizar el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico se incluyen n-hexano, n-pentano y solventes hidrocarburos alifáticos similares; benceno, tolueno, xileno y solventes hidrocarburos aromáticos similares; metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol y solventes alcohol similares; éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano y solventes etéreos similares; cloroformo, diclorometano, dicloroetano y solventes hidrocarburos halogenados similares; dimetilformamida, dimetilacetamida y solventes amida similares; acetonitrilo y solventes nitrilo similares; acetato de etilo y solventes éster similares, y agua. Estos solventes pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más. La cantidad del solvente es generalmente 2 a 100 veces la cantidad total de los componentes sólidos en el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico utilizado.

40 Al proporcionar el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico a la reducción indicada posteriormente, la mezcla de reacción antes del posprocesamiento puede proporcionarse a la reducción; sin embargo, la mezcla de reacción generalmente se proporciona a la reducción después de someterla a posprocesamiento. Tras llevar a cabo el posprocesamiento, el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico puede proporcionarse a la reacción en forma de una solución acuosa o de una solución de solvente orgánico que contiene ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico o puede proporcionarse a la reducción en forma de un ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico aislado o purificado.

## 55 2. Procedimiento para producir ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico

El procedimiento para producir ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico mediante la reducción del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico se explica a continuación.

60 La reducción puede llevarse a cabo mediante la utilización de, por ejemplo, cinc, un compuesto de hidruro de trialquil-estaño, un compuesto hidruro de metal-boro y un ácido de Lewis en presencia de un solvente polar aprótico y una aleación de níquel-aluminio. La reducción también puede llevarse a cabo mediante hidrogenación utilizando paladio/carbono e hidrogenación utilizando níquel esponjoso, etc. Entre los diversos procedimientos, la reducción con una aleación de níquel-aluminio y la hidrogenación utilizando níquel esponjoso resultan preferidas, y la reducción utilizando una aleación de níquel-aluminio resulta particularmente preferida.

La reducción con una aleación de níquel-aluminio (en la presente memoria denominada a continuación reducción de desarrollo) y la hidrogenación con níquel esponjoso (posteriormente en la presente memoria denominada hidrogenación) se explican a continuación.

## 5 2.1 Reducción de desarrollo

La reducción de desarrollo se lleva a cabo permitiendo que una base reaccione con una aleación de níquel-aluminio en presencia de ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

10 La reducción de desarrollo se lleva a cabo generalmente en presencia de un solvente. El agua se utiliza típicamente como el solvente. Los solventes orgánicos, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, alcohol n-butílico, terc-butanol y solventes alcoholes similares; acetona y solventes cetonas similares, y metil-éter terc-butílico y solventes etéreos similares pueden utilizarse conjuntamente con agua. Resulta preferido utilizar el agua individualmente. Aunque no se encuentra particularmente limitada, la cantidad del solvente generalmente se encuentra comprendida en el intervalo de no más de 100 veces en peso, preferentemente 1 a 50 veces en peso, y más preferentemente 1 a 5 veces en peso, la cantidad de ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

20 Puede utilizarse una aleación de níquel-aluminio disponible comercialmente. El contenido de níquel en la aleación es generalmente de entre 30% y 60% en peso, y preferentemente de entre 40% y 50% en peso. La cantidad del níquel utilizado se encuentra comprendida en el intervalo de generalmente no más de 5 veces en peso, preferentemente 0,1 a 1 vez en peso, y más preferentemente 0,2 a 0,5 veces en peso la cantidad de ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

Aunque puede utilizarse una base orgánica como la base, generalmente se utiliza una base inorgánica.

25 Entre los ejemplos de bases inorgánicas se incluyen el hidróxido sódico, el hidróxido potásico e hidróxidos de metal alcalino similares. La base inorgánica generalmente se utiliza en forma de una solución acuosa. La concentración de dicha solución acuosa puede seleccionarse convenientemente y es generalmente de entre 10% y 50% en peso, preferentemente de entre 15% y 35% en peso, y más preferentemente de entre 20% y 30% en peso. La cantidad de base inorgánica es generalmente 15 veces en moles o menos, preferentemente 0,1 a 5 veces en moles, y más preferentemente 1 a 3 veces en moles, la cantidad del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

35 Puede utilizarse por lo menos una base seleccionada de entre el grupo que consiste en amoníaco, hidrazina y bases orgánicas, conjuntamente con la base inorgánica. Entre los ejemplos de bases orgánicas se incluyen metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina y alquilamina similares; etanolamina, isopropanolamina y aminoalcoholes similares; y etilendiamina y alquilendiaminas similares. Entre las bases seleccionadas de entre el grupo que consiste en amoníaco, hidrazina y bases orgánicas, resultan preferentes amoníaco, metilamina, etanolamina y etilendiamina, y resultan particularmente preferentes el amoníaco y la etilendiamina.

40 La cantidad de por lo menos una base seleccionada de entre el grupo que consiste en amoníaco, hidrazina y bases orgánicas es generalmente 15 veces en moles o menos, preferentemente 0,5 a 5 veces en moles, y más preferentemente 1 a 2 veces en moles, la cantidad del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

45 La temperatura de reacción de la reducción de desarrollo es generalmente de 0°C a 100°C, preferentemente de 20°C a 80°C, y más preferentemente de 30°C a 60°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, aunque generalmente se encuentra comprendido en el intervalo de 1 minuto a 48 horas. Puede realizarse un seguimiento del curso de la reacción mediante cromatografía de capa fina, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alto rendimiento o una técnica analítica utilizada comúnmente similar.

50 No existe ninguna limitación particular respecto al orden de adición del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, una aleación de níquel-aluminio y una base. Una forma de realización preferida es mezclar en primer lugar ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico y una aleación de níquel-aluminio y después añadir una base a la mezcla resultante. En esta reacción, resulta preferido que la base se añada gradualmente. La reacción puede llevarse a cabo bajo presión atmosférica o bajo condiciones de presurización.

## 55 2.2. Hidrogenación

60 La hidrogenación se lleva a cabo generalmente mediante mezcla del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico y níquel esponjoso en presencia de un solvente, y la agitación de la mezcla resultante bajo una atmósfera de hidrógeno. En la hidrogenación puede añadirse una base en caso necesario.

65 Generalmente se utiliza agua como el solvente. También puede utilizarse un solvente orgánico conjuntamente con el agua. Entre los ejemplos de solventes orgánicos utilizables se incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol, alcohol n-butílico, terc-butanol y solventes alcoholes similares; éter dietílico, éter diisopropílico, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, metil-éster terc-butílico y solventes etéreos similares; tolueno y solventes hidrocarburos aromáticos similares; y hexano, ciclohexano y solventes hidrocarburos alifáticos similares. La utilización de agua individualmente

5 resulta preferida. La cantidad del solvente no se encuentra particularmente limitada y es generalmente 100 veces en peso o menos, preferentemente 1 a 50 veces en peso, y más preferentemente 1 a 5 veces en peso la cantidad del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico. La cantidad del solvente no se encuentra particularmente limitada y es generalmente 100 veces en peso o menos, preferentemente 1 a 50 veces en peso, y más preferentemente 1 a 10 veces en peso la cantidad del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

10 Se utiliza generalmente un níquel esponjoso disponible comercialmente, aunque el níquel esponjoso puede prepararse mediante cualquier procedimiento conocido. La cantidad del níquel esponjoso es generalmente 10 veces en peso o menos, preferentemente 0,1 a 5 veces en peso, y más preferentemente 0,2 a 2 veces en peso, calculado como níquel puro, la cantidad del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

15 Generalmente, se utiliza como la base por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en hidruros de metal alcalino y carbonatos de metal alcalino. Simultáneamente, puede utilizarse en combinación con la base por lo menos un elemento seleccionado de entre el grupo que consiste en amoníaco y bases orgánicas.

20 Entre los ejemplos de hidróxidos de metal alcalino se incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio. Entre los ejemplos de carbonatos de metal alcalino se incluyen carbonato potásico, etc. Estas bases se utilizan generalmente en forma de una solución acuosa. La concentración de la solución acuosa puede seleccionarse convenientemente, y es generalmente de 10% a 50% en peso, preferentemente 15% a 35% en peso, y más preferentemente de 20% a 30% en peso.

25 Entre los ejemplos de bases orgánicas se incluyen metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina y alquilaminas similares; etanolamina, isopropanolamina y aminoalcoholes similares; etilendiamina y alquilendiaminas similares; y piridina, piperidina y aminas heterocíclicas saturadas o aromáticas similares. Entre ellas, resultan preferidas metilamina, etanolamina y etilendiamina, y resulta particularmente preferida la etilendiamina.

La cantidad de la base es generalmente 20 veces en moles o menos, preferentemente 0,1 a 5 veces en moles, y más preferentemente 0,5 a 2 veces en moles, la cantidad del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.

30 La temperatura de reacción de la hidrogenación es generalmente de 0°C a 100°C, preferentemente de 20°C a 80°C, y más preferentemente de 30°C a 60°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción y generalmente se encuentra comprendida en el intervalo de 1 minuto a 48 horas. Puede llevarse a cabo el seguimiento del curso de la reacción mediante cromatografía de capa fina, cromatografía de gases, cromatografía líquida de alto rendimiento o una técnica analítica utilizada generalmente similar.

35 A modo de hidrógeno se utiliza generalmente un gas hidrógeno disponible comercialmente. La presión del hidrógeno es generalmente de 0,1 a 10 MPa, y preferentemente de 0,1 a 1 MPa.

40 La mezcla de reacción tras completarse la reducción contiene ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico. Con el fin de eliminar el catalizador, la base y similares utilizados durante la reducción, la mezcla de reacción se somete a posprocesamiento.

45 Entre los ejemplos de posprocesamiento se incluyen el tratamiento de filtración y tratamientos similares de separación sólida-líquida y un tratamiento de separación líquido-líquido. El tratamiento de separación líquido-líquido puede llevarse a cabo de la misma manera que en el posprocesamiento para la hidrólisis enzimática mencionada anteriormente de la presente invención.

50 El ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico puede aislarse sometiendo la mezcla de reacción a posprocesamiento y sometiendo la mezcla obtenida de esta manera a concentración, cristalización o un tratamiento ordinario de aislamiento similar. El ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico aislado puede purificarse adicionalmente mediante un tratamiento ordinario de purificación, tal como la recristalización, la destilación y la cromatografía de columna. En esta reacción, la cristalización o recristalización puede llevarse a cabo de la misma manera que para la cristalización o la recristalización del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico mencionado anteriormente.

## 55 Ejemplos

A continuación se describe en detalle la presente invención haciendo referencia a los ejemplos.

60 En los ejemplos de producción y ejemplos siguientes, el rendimiento, la proporción anti/sin, la proporción cis/trans, la pureza óptica y la pureza química de cada producto resultante se obtuvieron de la manera descrita a continuación.

### Diazoacetato de etilo

65 Rendimiento: análisis de cromatografía de gases  
Columna: DB-WAX

0,53 mm x 30 m, grosor de la membrana: 1,0 µm  
(producido por Agilent Technologies, Inc.)

Etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

5 Rendimiento y proporción anti/sin: análisis de cromatografía de gases  
Columna: DB-WAX  
0,25 mm x 30 m, grosor de la membrana: 0,25 µm  
(producido por Agilent Technologies, Inc.)

10 Pureza óptica: análisis de cromatografía de gases  
Columna: InertCap (marca comercial registrada) CHIRAMIX  
0,25 mm x 30 m, grosor de la membrana: 0,25 µm  
(producido por GL Sciences, Inc.), o  
15 CP-Ciclodextrina-β-2,3,6-M-19  
0,25 mm x 50 m, grosor de la membrana: 0,25 µm  
(producido por GL Sciences, Inc.)

Ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

20 Rendimiento y proporción anti/sin: análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento  
Columna: columna L 2 (marca comercial registrada)  
4,6 mm x 250 mm, 5 µm  
(producido por Chemicals Evaluation and Research Institute)  
25 Eluyente: una solución acuosa obtenida mediante adición de ácido fosfórico a solución acuosa de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (5 mmoles/l) y ajuste del valor del pH a 2,5, y acetonitrilo

Pureza óptica: análisis de cromatografía de gases  
Columna: InertCap (marca comercial registrada) CHIRAMIX  
30 0,25 mm x 30 m, grosor de la membrana: 0,25 µm  
(producido por GL Sciences, Inc.)  
Procedimiento: el análisis se llevó a cabo tras derivatizar el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico en éster de metilo utilizando trimetilsilildiazometano.

Ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico

Rendimiento y proporción cis/trans: análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento  
Columna: columna L 2 (marca comercial registrada)  
4,6 mm x 250 mm, 5 µm  
40 (producido por Chemicals Evaluation and Research Institute)  
Eluyente: una solución acuosa obtenida mediante adición de ácido fosfórico a una solución acuosa de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (5 mmoles/l) y ajuste del valor del pH a 2,5, y acetonitrilo

Pureza óptica: análisis de cromatografía de gases  
Columna: InertCap (marca comercial registrada) CHIRAMIX  
45 0,25 mm x 30 m, grosor de la membrana: 0,25 µm  
(producido por GL Sciences, Inc.)  
Procedimiento: el análisis se llevó a cabo tras derivatizar el ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico en metil éster utilizando trimetilsilildiazometano.

50 Pureza química y proporción cis/trans: análisis de cromatografía de gases  
Columna: HR-20M  
0,53 mm x 30 m, grosor de la membrana: 1,0 µm  
(producido por Shinwa Chemical Industries, Ltd.)

55 En cada ejemplo, posteriormente, el ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico o un éster del mismo que presenta una configuración anti se refiere a que el átomo de cloro se encuentra situado en el lado opuesto del plano del ciclopropano al grupo carboxilo o alcóxicarbonilo, una configuración sin se refiere a que el átomo de cloro y el grupo carboxilo o alcóxicarbonilo se encuentran situados en el mismo lado del plano del ciclopropano. Por ejemplo,  
60 el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico presenta una configuración anti. En el caso de que el ácido (1S)-2-fluorociclopropanocarboxílico sea un isómero cis, el átomo de flúor y el grupo carboxilo se encuentran situados en el mismo lado del plano del ciclopropano, y en el caso de que sea un isómero trans, el átomo de flúor y el grupo carboxilo se encuentran situados en lados opuestos del plano del ciclopropano. Por ejemplo, el ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico es un isómero cis.

65

Ejemplo de producción 1: diazoacetato de etilo

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se proporcionaron secuencialmente 318 g de agua, 188 g (1,35 moles) de hidrocloreto de etil-éster de glicina y 188 g de n-heptano, y la mezcla resultante se enfrió a continuación a 10°C. A la  
 10 mezcla se le añadieron 1,74 g de solución acuosa al 28% en peso de hidróxido sódico para ajustar su pH a 4,7. Manteniendo la temperatura interna a 10±2°C, se añadieron simultáneamente gota a gota durante un periodo de 3 horas a la mezcla obtenida anteriormente 279 g de solución acuosa al 40% en peso de nitrato sódico (peso neto: 112 g, 1,62 moles) y una solución acuosa de ácido cítrico que contenía 4,54 g (0,0216 moles) de monohidrato de ácido cítrico y 65,8 g de agua. La mezcla resultante se mantuvo a 10°C durante 6 horas y se añadió a la mezcla gota a  
 15 gota una solución acuosa de carbonato sódico que contenía 6,58 g (0,0621 moles) de carbonato sódico y 87,5 g de agua. La mezcla obtenida de esta manera se sometió a separación líquido-líquido, manteniendo simultáneamente la temperatura interna a 10±5°C. La capa orgánica obtenida se secó utilizando 6,2 g de un tamiz molecular de 4 Å y después se sometió a filtración, obteniendo 341 g de una solución en n-heptano de diazoacetato de etilo (contenido: 38,0% en peso, peso neto: 129 g, rendimiento: 84,1%).

Ejemplo de producción 2: diazoacetato de etilo

20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se proporcionaron secuencialmente 212 g de agua, 126 g (0,900 moles) de hidrocloreto de etil-éster de glicina y 126 g de n-hexano, y la mezcla resultante seguidamente se enfrió a 10°C. A la mezcla se le añadieron 1,99 g de una solución acuosa al 28% en peso de hidróxido sódico para ajustar su pH a 4,9. Manteniendo la temperatura interna a 10±2°C se añadieron simultáneamente gota a gota durante un periodo superior a 2 horas a la mezcla obtenida anteriormente 186 g de una solución acuosa al 40% en peso de nitrato sódico (peso neto: 74,5 g, 1,08 moles) y una solución acuosa de ácido cítrico que contenía 3,03 g (0,0144 moles) de monohidrato de ácido cítrico y 43,9 g de agua. La mezcla resultante se mantuvo a 10°C durante 7 horas y se añadió  
 25 a la mezcla gota a gota una solución acuosa de carbonato sódico que contenía 4,39 g (0,0414 moles) de carbonato sódico y 58,3 g de agua. La mezcla obtenida de esta manera se sometió a separación líquido-líquido, manteniendo simultáneamente la temperatura interna a 10±5°C, obteniendo 213 g de solución en n-hexano de diazoacetato de etilo (contenido: 41,0% en peso, peso neto: 87,2 g, rendimiento: 84,9%).

Ejemplo de producción 3: destilación de diazoacetato de etilo

30 Una solución en n-hexano de diazoacetato de etilo obtenida en el ejemplo de producción 2 (213 g, contenido: 41,0% en peso, peso neto: 87,2 g) se concentró a una temperatura de entre 38°C y 42°C y a una presión reducida de entre 200 hPa y 370 hPa. El residuo resultante se sometió a destilación a una temperatura de entre 52°C y 60°C, y a una  
 35 presión reducida de entre 12,0 hPa y 31 hPa, obteniendo 70,1 g de diazoacetato de etilo (contenido: 96,5% en peso, peso neto: 67,7 g) en forma de una sustancia aceitosa amarilla.

Ejemplo de producción 4: diazoacetato de etilo

40 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se proporcionaron secuencialmente 637 g de agua, 377 g (2,70 moles) de hidrocloreto de etil-éster de glicina y 377 g de n-heptano, y la mezcla resultante se enfrió a continuación a 10°C. A la mezcla se le añadieron 3,14 g de solución acuosa al 26% en peso de hidróxido sódico para ajustar su pH a 4,7. Manteniendo la temperatura interna a 10±2°C, se añadieron simultáneamente gota a gota durante un periodo de 15 horas a la mezcla obtenida anteriormente 559 g de una solución acuosa al 40% en peso de nitrato sódico (peso neto: 224 g, 3,24 moles) y una solución acuosa de ácido cítrico que contenía 17,0 g (0,0810 moles) de monohidrato de ácido cítrico y 247 g de agua. La mezcla resultante se mantuvo a 10°C durante 4 horas y se añadió a la mezcla  
 45 gota a gota una solución acuosa de carbonato sódico que contenía 24,0 g (0,227 moles) de carbonato sódico y 277 g de agua. La mezcla obtenida de esta manera se sometió a separación líquido-líquido, manteniendo simultáneamente la temperatura interna a 10±5°C. La capa orgánica obtenida se secó utilizando 12,4 g de un tamiz molecular de 4 Å y después se sometió a filtración, obteniendo 672 g de una solución en n-heptano de diazoacetato de etilo (contenido: 38,0% en peso, peso neto: 255 g, rendimiento: 82,9%).

Ejemplo 1: etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

55 Se introdujeron en un autoclave de 1.300 ml bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura ordinaria 2,2-bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]propano (1,79 g, 6,06 mmoles), trifluorometanosulfonato de cobre (II) (1,98 g, 5,50 mmoles) y n-heptano (35,5 g). Bajo agitación de la mezcla resultante, el recipiente de reacción se enfrió a 0°C. Tras sellar el recipiente, se introdujo en el mismo 1-cloro-1-fluoroetileno (177 g, 2,19 moles) bajo presión, seguido del ajuste de la temperatura interna a 5±2°C. Manteniendo la temperatura interna a 5±2°C, se añadieron gota a gota a dicha mezcla  
 60 durante un periodo de 5 horas 327 g de una solución en n-heptano del diazoacetato de etilo obtenido en el Ejemplo de producción 1 (contenido: 38,0% en peso, peso neto: 124 g, 1,09 moles), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Al exceder la presión interna 1 MPa durante la adición gota a gota a la temperatura retenida, se llevó a cabo una operación de purga para mantener la presión dentro del intervalo de 0,9 MPa a 1 MPa. Tras reestablecer la presión a la presión ordinaria, se incrementó la temperatura y seguidamente se  
 65 sustituyó la atmósfera por una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción preparada de esta manera se lavó con 27 g de una solución acuosa 0,5 moles/l de ácido etilendiaminetetraacético para llevar a cabo la separación líquido-

líquido, obteniendo 453 g de una mezcla que contenía etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 27,5% en peso, peso neto: 125 g, rendimiento: 68,6% (respecto al diazoacetato de etilo), proporción anti/sin=62,5/37,5, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee, pureza óptica de la configuración sin=97,4%ee). Los componentes que se adhirieron al autoclave e instrumentos similares utilizados en la reacción se disolvieron en acetonitrilo para llevar a cabo el análisis del contenido. El análisis reveló que la cantidad total de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico convertida en rendimiento era de 1,3%. Por consiguiente, el rendimiento de la reacción fue de 69,9%.

#### Ejemplo 2: etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se introdujeron en un autoclave de 1.300 ml bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura ordinaria 2,2-bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]propano (811 mg, 2,75 mmoles), trifluorometanosulfonato de cobre (II) (903 mg, 2,50 mmoles) y n-heptano (16,3 g). Bajo agitación de la mezcla resultante, el recipiente de reacción se enfrió a 0°C. Tras sellar el recipiente, se introdujo en el mismo bajo presión 1-cloro-1-fluoroetileno (203 g, 2,52 moles), seguido del ajuste de la temperatura interna a 5±2°C. Manteniendo la temperatura interna a 5±2°C, se añadieron gota a gota durante un periodo de 5 horas a dicha mezcla 149 g de una solución en n-heptano del diazoacetato de etilo obtenido según el Ejemplo de producción 1 (contenido: 38,3% en peso, peso neto: 57,0 g, 0,500 moles), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La presión interna se incrementó de acuerdo con el progreso de la adición gota a gota y finalmente alcanzó 1,3 MPa. Tras reestablecer la presión, se incrementó la temperatura y se substituyó a continuación la atmósfera por una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción preparada de esta manera se lavó con 13 g de una solución acuosa 0,5 moles/l de ácido etilendiamintetraacético para llevar a cabo la separación líquido-líquido, obteniendo 206 g de una mezcla que contenía etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 32,5% en peso, peso neto: 66,9 g, rendimiento: 80,2% (respecto al diazoacetato de etilo), proporción anti/sin=62,4/37,6, pureza óptica de la configuración anti=98,3%ee, pureza óptica de la configuración sin=97,5%ee). Los componentes que se adhirieron al autoclave e instrumentos similares utilizados en la reacción se disolvieron en acetonitrilo para llevar a cabo el análisis del contenido. El análisis reveló que la cantidad total de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico convertido en el rendimiento fue de 1,5%. Por consiguiente, el rendimiento de reacción fue de 81,7%.

#### Ejemplo 3: etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se introdujeron en un autoclave de 1.300 ml bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura ordinaria 2,2-bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]propano (1,03 g, 3,48 mmoles), trifluorometanosulfonato de cobre (II) (1,14 g, 3,16 mmoles) y n-heptano (20,5 g). Bajo agitación de la mezcla resultante, el recipiente de reacción se enfrió a 0°C. Tras sellar el recipiente, se proporcionó al mismo bajo presión 1-cloro-1-fluoroetileno (154 g, 1,91 moles), seguido del ajuste de la temperatura interna a 5±2°C. Manteniendo la temperatura interna a 5±2°C, se añadieron gota a gota a dicha mezcla durante un periodo de 5 horas 189 g de una solución en n-heptano de diazoacetato de etilo según el Ejemplo de producción 1 (contenido: 38,1% en peso, peso neto: 71,9 g, 0,630 moles), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La presión interna se incrementó a medida que progresaba la adición gota a gota y finalmente alcanzó 1,5 MPa. Tras reestablecer la presión, la temperatura se incrementó y la atmósfera se substituyó a continuación por una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción preparada de esta manera se lavó con 15,8 g de una solución acuosa 0,5 moles/l de ácido etilendiaminatetraacético para llevar a cabo la separación líquido-líquido, obteniendo 269 g de una mezcla que contenía etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 27,1% en peso, peso neto: 73,0 g, rendimiento: 69,5% (respecto al diazoacetato de etilo), proporción anti/sin = 62,6/37,4, pureza óptica de la configuración anti = 98,2%ee, pureza óptica de la configuración sin = 97,5%ee). Los componentes que se adhirieron al autoclave e instrumentos similares utilizados en la reacción se disolvieron en acetonitrilo para llevar a cabo el análisis del contenido. El análisis reveló que la cantidad total de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico convertida en rendimiento era de 0,9%. Por consiguiente, el rendimiento de reacción fue del 70,4%.

#### Ejemplo 4: etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se introdujeron en un autoclave de 1.300 ml bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura ordinaria 2,2-bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]propano (0,809 g, 2,75 mmoles), trifluorometanosulfonato de cobre (II) (0,903 g, 2,50 mmoles) y n-heptano (16,3 g). Bajo agitación de la mezcla resultante, el recipiente de reacción se enfrió a 0°C. Tras sellar el recipiente, se proporcionó 1-cloro-1-fluoroetileno (202 g, 2,51 moles) bajo presión, seguido del ajuste de la temperatura interna a 5±2°C. Manteniendo la temperatura interna a 5±2°C, se añadieron gota a gota a dicha mezcla durante un periodo de 5 horas 146 g de una solución en n-heptano del diazoacetato de etilo obtenido según el Ejemplo de producción 1 (contenido: 39,2% en peso, peso neto: 57,0 g, 0,500 moles), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La presión interna se fue incrementando con la adición gota a gota y finalmente alcanzó 1,2 MPa. Tras reestablecer la presión, la temperatura se incrementó y después la atmósfera se substituyó por una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción preparada de esta manera se lavó con 12,5 g de una solución acuosa 0,5 moles/l de ácido etilendiaminatetraacético para llevar a cabo la separación líquido-líquido, obteniendo 201 g de una mezcla que contenía etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 30,8% en peso, peso neto: 62,0 g, rendimiento: 74,4% (respecto al diazoacetato de etilo), proporción anti/sin=62,2/37,8, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee, pureza óptica de la configuración sin=97,5%ee).

Los componentes que se adhirieron al autoclave e instrumentos similares utilizados en la reacción se disolvieron en acetonitrilo para llevar a cabo el análisis del contenido. El análisis reveló que la cantidad total de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico convertida en rendimiento era de 6,5%. Por consiguiente, el rendimiento de reacción fue de 80,9%.

5

#### Ejemplo 5: etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se introdujeron en un autoclave de 260 ml bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura ordinaria 2,2-bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]propano (0,520 g, 1,77 mmoles), trifluorometanosulfonato de cobre (II) (0,579 g, 1,61 mmoles) y trifluorotolueno (42,0 g). Bajo agitación de la mezcla resultante, el recipiente de reacción se enfrió a 0°C. Tras sellar el recipiente, se proporcionó al mismo 1-cloro-1-fluoroetileno (13,0 g, 0,162 moles) bajo presión, seguido del ajuste de la temperatura interna a 5±2°C. Manteniendo la temperatura interna a 5±2°C, se añadió gota a gota a dicha mezcla durante un periodo de 5 horas una solución que contenía 9,49 g del diazoacetato de etilo obtenido en el Ejemplo de producción 3 (contenido: 96,5% en peso, peso neto: 9,16 g, 0,0802 moles) y trifluorotolueno (42,0 g), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La presión interna se fue incrementando con la adición gota a gota y finalmente alcanzó 1,0 MPa. Tras reestablecer la presión, la temperatura se incrementó y la atmósfera se sustituyó a continuación por una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción preparada de esta manera se lavó con 8,0 g de una solución acuosa 0,5 moles/l de ácido etilendiaminatetraacético para llevar a cabo la separación líquido-líquido, obteniendo 107 g de una mezcla que contenía etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 3,96% en peso, peso neto: 4,22 g, rendimiento: 31,6% (respecto al diazoacetato de etilo), proporción anti/sin=62,0/40,0, pureza óptica de la configuración anti=97,9%ee, pureza óptica de la configuración sin=97,1%ee).

#### Ejemplo 6: etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se introdujeron en un autoclave de 50 ml bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura ordinaria 2,2-bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]propano (0,025 g, 0,085 mmoles), trifluorometanosulfonato de cobre (II) (0,027 g, 0,075 mmoles) y trifluorotolueno (7,9 g). Bajo agitación de la mezcla resultante, el recipiente de reacción se enfrió a 0°C. Tras sellar el recipiente, se introdujo en el mismo 1-cloro-1-fluoroetileno (2,43 g, 0,0302 moles) bajo presión, seguido del ajuste de la temperatura interna a 5±2°C. Manteniendo la temperatura interna a 5±2°C, se añadió gota a gota a la mezcla durante un periodo de 5 horas una solución que contenía 1,77 g del diazoacetato de etilo obtenido en el Ejemplo de producción 3 (contenido: 96,5% en peso, peso neto: 1,71 g, 0,0150 moles) y trifluorotolueno (7,9 g), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La presión interna se fue incrementando con la adición gota a gota y finalmente alcanzó 1,0 MPa. Tras reestablecer la presión, la temperatura se incrementó y se sustituyó a continuación la atmósfera por una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción preparada de esta manera se lavó con 0,38 g de una solución acuosa 0,5 moles/l de ácido etilendiaminatetraacético para llevar a cabo la separación líquido-líquido, obteniendo 19,7 g de una mezcla que contenía etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 5,14% en peso, peso neto: 1,01 g, rendimiento: 40,5% (respecto al diazoacetato de etilo), proporción anti/sin=60,4/39,6, pureza óptica de la configuración anti=96,5%ee, pureza óptica de la configuración sin=95,8%ee).

#### Ejemplo 7: etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se introdujeron en un autoclave de 50 ml bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura ordinaria 2,2-bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]propano (0,025 g, 0,085 mmoles), trifluorometanosulfonato de cobre (II) (0,027 g, 0,075 mmoles) y trifluorotolueno (7,9 g), y la mezcla resultante se agitó. Tras sellar el recipiente de reacción, se añadieron a la mezcla obtenida anteriormente gota a gota durante un periodo de 30 minutos aproximadamente 10% de una solución que contenía 1,77 g del diazoacetato de etilo (contenido: 96,5% en peso, peso neto: 1,71 g, 0,0150 moles) obtenido en el Ejemplo de producción 3 y 7,9 g de trifluorotolueno. La mezcla se agitó durante 5 minutos y el recipiente de reacción a continuación se enfrió a 0°C. A continuación, se introdujo 1-cloro-1-fluoroetileno (2,46 g, 0,0306 moles) al recipiente de reacción bajo presión, seguido del ajuste de la temperatura interna a 5±2°C. Manteniendo la temperatura interna a 5±2°C, se añadió a la mezcla gota a gota durante un periodo de 4,5 horas el 90% restante del diazoacetato de etilo preparado anteriormente. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La presión interna se fue incrementando con la adición gota a gota y finalmente alcanzó 0,9 MPa. Tras reestablecer la presión, se incrementó la temperatura y se sustituyó a continuación la atmósfera por una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción preparada de esta manera se lavó con 0,38 g de una solución acuosa 0,5 moles/l de ácido etilendiaminatetraacético para llevar a cabo la separación líquido-líquido, obteniendo 19,7 g de una mezcla que contenía etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 4,47% en peso, peso neto: 0,88 g, rendimiento: 35,4% (respecto al diazoacetato de etilo), proporción anti/sin=60,3/39,7, pureza óptica de la configuración anti=94,6%ee, pureza óptica de la configuración sin=93,6%ee).

#### Ejemplo 7-1: etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se introdujeron en un autoclave de 1.300 ml bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura ordinaria 2,2-bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]propano (1,40 g, 4,75 mmoles), trifluorometanosulfonato de cobre (II) (1,56 g, 4,32 moles) y n-heptano (35,7 g). Bajo agitación de la mezcla resultante, el recipiente de reacción se enfrió a 0°C. Tras sellar el

65

recipiente, se proporcionó al mismo bajo presión 1-cloro-1-fluoroetileno (173 g, 2,15 moles), seguido del ajuste de la temperatura interna a  $7\pm 2^\circ\text{C}$ . Manteniendo la temperatura interna a  $7\pm 2^\circ\text{C}$ , se añadieron a dicha mezcla durante un periodo de 24 horas 315 g de una solución en n-heptano del diazoacetato de etilo obtenido en el Ejemplo de producción 4 (contenido: 39,1% en peso, peso neto: 123 g, 1,08 moles), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Al exceder la presión interna 1 MPa durante la adición gota a gota con la temperatura constante, se llevó a cabo una operación de purga para mantener la presión dentro del intervalo de 0,9 MPa a 1 MPa. Tras reestablecer la presión, se incrementó la temperatura y se sustituyó a continuación la atmósfera por una atmósfera de nitrógeno, obteniendo 396 g de mezcla que contenía etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 26,7% en peso, peso neto: 106 g, rendimiento: 58,8% (respecto al diazoacetato de etilo), proporción anti/sin=61,5/38,5, pureza óptica de la configuración anti=97,8%ee, pureza óptica de la configuración sin=96,9%ee). Los componentes que se adhirieron al autoclave e instrumentos similares utilizados en la reacción se disolvieron en metil-éter terc-butílico para llevar a cabo el análisis del contenido. El análisis reveló que la cantidad total de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico convertida en rendimiento era de 10,6%. Por consiguiente, el rendimiento de reacción fue de 69,4%.

#### Ejemplo 8: destilación de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se llevaron a cabo reacciones repetidas bajo condiciones que eran prácticamente iguales a las del Ejemplo 1. Se agruparon las mezclas que contenían etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenidas en cada reacción, obteniendo 1,278 g de una mezcla que contenía etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 25,4% en peso, peso neto: 325 g, proporción anti/sin=62,6/37,4, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee). La solución obtenida de esta manera se concentró a una temperatura de entre  $40^\circ\text{C}$  y  $42^\circ\text{C}$  y a una presión reducida de entre 19 hPa y 106 hPa. El residuo resultante se sometió a destilación a una temperatura de entre  $70^\circ\text{C}$  y  $88^\circ\text{C}$  y a una presión reducida de entre 5,3 hPa y 14 hPa, obteniendo 294 g de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 98,1% en peso, peso neto: 289 g, proporción anti/sin=61,1/38,9, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

#### Ejemplo 9: destilación de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Una mezcla que contenía el etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenido en el Ejemplo 2 (206 g, contenido: 32,5% en peso, peso neto: 66,9 g, proporción anti/sin=62,4/37,6, pureza óptica de la configuración anti=98,3%ee) se concentró a una temperatura de entre  $40^\circ\text{C}$  y  $42^\circ\text{C}$  y a una presión reducida de entre 40 hPa y 133 hPa. El residuo resultante se sometió a destilación a una temperatura de entre  $67^\circ\text{C}$  y  $88^\circ\text{C}$  y a una presión reducida de entre 6,7 hPa y 13 hPa, obteniendo 59,4 g de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 98,4% en peso, peso neto=58,4 g, proporción anti/sin=62,5/37,5, pureza óptica de la configuración anti=98,3%ee) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

#### Ejemplo 10: destilación de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Una mezcla que contenía el etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenido en el Ejemplo 3 (269 g, contenido: 27,1% en peso, peso neto: 72,8 g, proporción anti/sin=62,6/37,4, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee) se concentró a una temperatura de entre  $40^\circ\text{C}$  y  $42^\circ\text{C}$  y a una presión reducida de entre 40 hPa y 133 hPa. El residuo resultante se sometió a destilación a una temperatura de entre  $67^\circ\text{C}$  y  $88^\circ\text{C}$  y a una presión reducida de entre 6,7 hPa y 13 hPa, obteniendo 66,6 g de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 97,4% en peso, peso neto: 64,9 g, proporción anti/sin=62,4/37,6, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

#### Ejemplo 11: destilación de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Una mezcla que contenía el etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenido en el Ejemplo 4 (201 g, contenido: 30,8% en peso, peso neto: 62,0 g, proporción anti/sin=62,2/37,8, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee) se concentró a una temperatura de entre  $40^\circ\text{C}$  y  $41^\circ\text{C}$  y a una presión reducida de entre 27 hPa y 101 hPa. El residuo resultante se sometió a destilación a una temperatura de entre  $70^\circ\text{C}$  y  $85^\circ\text{C}$  y a una presión reducida de entre 8,0 hPa y 27 hPa, obteniendo 57,7 g de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 100% en peso, peso neto=57,7 g, proporción anti/sin=61,7/38,3, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

#### Ejemplo 12: destilación de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se agruparon las mezclas que contenían etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenidas en los Ejemplos 5 a 7, obteniendo 121 g de una mezcla que contenía etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 4,1% en peso, peso neto: 5,0 g, proporción anti/sin=60,4/39,6, pureza óptica de la configuración anti=96,5%ee). La solución obtenida de esta manera se concentró a una temperatura de entre  $35^\circ\text{C}$  y  $40^\circ\text{C}$  y a una presión reducida de entre 20 hPa y 133 hPa. El residuo resultante se sometió a destilación a una temperatura de entre  $82^\circ\text{C}$  y  $91^\circ\text{C}$  y a una presión reducida de entre 8,0 hPa y 20 hPa, obteniendo

3,8 g de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 86,2% en peso, peso neto: 3,3 g, proporción anti/sin=58,4/41,6, pureza óptica de la configuración anti=96,3%ee) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

#### 5 Ejemplo 12-1: destilación de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se llevaron a cabo reacciones repetidas bajo condiciones que eran prácticamente iguales a las del Ejemplo 7-1. Se agruparon las mezclas que contenían etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenidas en cada reacción, obteniendo 2,331 g de una mezcla que contenía etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 22,7% en peso, peso neto: 528 g, proporción anti/sin=62,8/37,2, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee). Tras añadir 30,9 g de un tamiz molecular de 4 Å, la mezcla obtenida de esta manera se concentró a una temperatura de entre 39°C y 42°C y a una presión reducida de entre 47 hPa y 373 hPa hasta alcanzar el peso de la misma 775 g (contenido: 64,2%, peso neto: 498 g). De los 775 g de la mezcla, 385 g se sometieron a destilación a una temperatura de entre 73°C y 107°C y a una presión de entre 5,3 hPa y 13 hPa, obteniendo 247 g de etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 97,4% en peso, peso neto: 241 g, proporción anti/sin=62,0/38,0, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee) en forma de una sustancia aceitosa incolora.

#### 20 Ejemplo 13: ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se introdujo en un matraz desmontable de fondo redondo de 3.000 ml a temperatura ambiente una solución tampón le 0,2 moles/l de ácido fosfórico (1,812 g) que contenía 52,3 g de dihidrogenofosfato sódico y 1.760 g de agua. Se añadió al matraz una solución acuosa al 10% en peso de hidróxido sódico para ajustar el pH a 6,5. A continuación se introdujeron en el matraz el etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenido en el Ejemplo 8 (224 g, contenido: 98,1% en peso, peso neto: 220 g, 1,32 moles, proporción anti/sin=61,1/38,9, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee) y 11,0 g de una hidrolasa que presentaba la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID nº 1 (nombre del producto: lipasa AH (producida por Amano Enzyme Inc., nº de lote LAHG0150707R), y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 50 horas. Bajo agitación, el pH de la mezcla se ajustó a 6,5 utilizando una solución acuosa al 10% en peso de hidróxido sódico. Tras completar la reacción, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2,0 mediante la adición de 1.100 g de metil-éter terc-butílico y ácido hidroc্লórico al 35% en peso, seguido de la separación de la capa orgánica y la capa acuosa. A continuación, la capa acuosa se sometió a extracción utilizando 440 g de metil-éter terc-butílico y la capa orgánica obtenida de esta manera se agrupó con la capa orgánica obtenida en la etapa anterior. A la capa orgánica resultante se le añadieron 11 g de Radiolight (marca comercial registrada, producido por Showa Chemical Industry Co., Ltd.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, seguido de la filtración utilizando un filtro de vidrio para eliminar los componentes sólidos. Se eliminó una ligera cantidad de capa acuosa generada durante la filtración, obteniendo 1.806 g de capa orgánica que contenía ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 5,79% en peso, peso neto: 104,5 g, rendimiento: 57,1%, proporción anti/sin=98,6/1,4, pureza óptica de la configuración anti=98,1%ee). La capa orgánica obtenida de esta manera se enfrió a 5°C. Manteniendo la temperatura entre 5°C y 15°C, se añadió a la mezcla solución acuosa al 27% en peso de hidróxido sódico (117 g, 0,787 moles) para ajustar el pH a 13. Tras ajustar la temperatura interna a 20°C, se extrajo ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico a la capa acuosa en forma de sal sódica, obteniendo 285 g de una capa acuosa que contenía (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxilato sódico (el (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxilato sódico presentaba las propiedades siguientes: contenido: 41,4% en peso, peso neto: 118 g, rendimiento: 55,7% y proporción anti/sin=98,1/1,9, y pureza óptica de la configuración anti=98,1%ee).

#### 45 Ejemplo 14: ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se introdujeron en un matraz desmontable de fondo redondo de 2.000 ml a temperatura ambiente una solución tampón de 0,2 moles/l de ácido fosfórico (614,3 g) que contenía 14,3 g de dihidrogenofosfato sódico y 600 g de agua. Se añadió a dicha mezcla una solución acuosa al 10% en peso de hidróxido sódico para ajustar su pH a 6,5. A continuación, se introdujeron en el matraz el etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenido en el Ejemplo 10 (61,2 g, contenido: 97,4% en peso, peso neto: 60,0 g, 0,360 moles, proporción anti/sin=62,4/37,6, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee) y 3,0 g de una hidrolasa que presentaba la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID nº 1 (nombre del producto: lipasa AH (producida por Amano Enzyme Inc., nº de lote LAHG0150707R), y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 47 horas. Bajo agitación, se ajustó el pH de la mezcla a 6,5 utilizando una solución acuosa al 10% en peso de hidróxido sódico. Tras completar la reacción, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2,3 mediante la adición a la misma de 300 g de metil-éter terc-butílico y ácido hidroc্লórico al 35% en peso, seguido de la separación de la capa orgánica y la capa acuosa. A continuación, la capa acuosa se sometió a extracción dos veces utilizando 120 g de metil-éter terc-butílico y la capa orgánica obtenida de esta manera se agrupó con la capa orgánica obtenida en la etapa anterior. A la capa orgánica resultante se le añadieron 6 g de Radiolight (marca comercial registrada, producido por Showa Chemical Industry Co., Ltd.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y después se filtró a través de un filtro de vidrio utilizando Radiolight (marca comercial registrada, producido por Showa Chemical Industry Co., Ltd.) como medio de filtración para eliminar los componentes sólidos. Se eliminó una ligera cantidad de la capa acuosa generada en el filtrado, obteniendo 539 g de una capa orgánica que contenía ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (presentando el ácido

(1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico las propiedades del contenido siguientes: 9,20% en peso, peso neto: 29,9 g, rendimiento: 61,2%, proporción anti/sin=98,6/1,4, y pureza óptica de la configuración anti=98,1%ee).

Ejemplo 15: ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

5 De la cantidad total de una solución tampón 0,2 moles/l de ácido fosfórico que contenía 9,6 g de dihidrogenofosfato  
sódico y 390,4 g de agua, se introdujeron 300 g de la misma en un matraz desmontable de fondo redondo de 500 ml  
a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla una solución acuosa al 28% en peso de hidróxido sódico para  
ajustar el pH a 6,9. A continuación se introdujeron en el matraz el etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-  
10 fluorociclopropanocarboxílico obtenido en el Ejemplo 11 (30,0 g, contenido: 100% en peso, peso neto: 30,0 g, 0,180  
moles, proporción anti/sin=61,7/38,3, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee) y 6,0 g de una hidrolasa que  
presentaba una secuencia de aminoácidos representada en SEC ID nº 2 (nombre del producto: lipasa PS (producida  
por Amano Enzyme Inc., nº de lote LPSAP11522), y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 48 horas. Bajo  
15 agitación, se ajustó el pH de la mezcla a 6,9 utilizando una solución acuosa al 4% en peso de hidróxido sódico. Tras  
completarse la reacción, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2,0 mediante la adición de 150 g de metil-éter  
terc-butílico y ácido hidroclicórico al 4% en peso, seguido de la separación de la capa orgánica y la capa acuosa. A  
continuación, la capa acuosa se sometió a extracción dos veces utilizando 150 g de metil-éter terc-butílico y la capa  
orgánica obtenida de esta manera se agrupó con la capa orgánica obtenida en la etapa anterior. A la capa orgánica  
20 resultante se le añadieron 9 g de Radiolight (marca comercial registrada, producido por Showa Chemical Industry  
Co., Ltd.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y después se filtró a través de un filtro de vidrio utilizando  
Radiolight (marca comercial registrada, producido por Showa Chemical Industry Co., Ltd.) como medio de filtración  
para eliminar los componentes sólidos. Se eliminó una ligera cantidad de capa acuosa generada en el filtrado,  
obteniendo 480 g de una capa orgánica que contenía ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico  
25 (presentando el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico las propiedades del contenido siguientes:  
3,13% en peso, peso neto: 15,0 g, rendimiento: 60,1%, proporción anti/sin=95,5/4,5, y pureza óptica de la  
configuración anti=98,0%ee).

Ejemplo 16: ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

30 De la cantidad total de solución tampón 0,2 moles/l de ácido fosfórico que contenía 2,4 g de dihidrogenofosfato  
sódico y 100 g de agua, se introdujeron 30 g de la misma en un recipiente de reacción de 100 ml a temperatura  
ambiente. Se añadió a la mezcla una solución acuosa al 28% en peso de hidróxido sódico para ajustar el pH a 6,5. A  
continuación, se introdujeron en el recipiente de reacción el etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-  
35 fluorociclopropanocarboxílico obtenido en el Ejemplo 9 (1,02 g, contenido: 98,4% en peso, peso neto: 1,00 g, 6,00  
moles, proporción anti/sin=62,5/37,5, pureza óptica de la configuración anti=98,3%ee) y 50 g de una hidrolasa que  
presentaba la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID nº 1 (nombre del producto: lipasa AH (producida  
por Amano Enzyme Inc., nº de lote LAHG0150707R), y la mezcla resultante se agitó a 30°C durante 48 horas. Bajo  
agitación, se ajustó el pH de la mezcla a un valor entre 6,5 y 7,0 utilizando una solución acuosa al 4% en peso de  
40 hidróxido sódico. Tras completarse la reacción, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2,0 mediante la adición de  
20 g de metil-éter terc-butílico y ácido hidroclicórico al 5% en peso, seguido de la separación de la capa orgánica y la  
capa acuosa. A continuación, la capa acuosa se sometió a extracción utilizando 20 g de metil-éter terc-butílico y la  
capa orgánica obtenida de esta manera se agrupó con la capa orgánica obtenida en la etapa anterior. A la capa  
orgánica resultante se le añadió una ligera cantidad de Radiolight (marca comercial registrada, producido por Showa  
45 Chemical Industry Co., Ltd.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y después se filtró a través de un filtro de  
vidrio utilizando Radiolight (marca comercial registrada, producido por Showa Chemical Industry Co., Ltd.) como  
medio de filtración para eliminar los componentes sólidos. Se eliminó una ligera cantidad de capa acuosa generada  
en el filtrado, obteniendo 49,2 g de una capa orgánica que contenía ácido (1S,2R)-2-cloro-2-  
50 fluorociclopropanocarboxílico (presentando el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico las propiedades  
del contenido siguientes: 0,87% en peso, peso neto: 0,428 g, rendimiento: 51,5%, proporción anti/sin=99,7/0,3, y  
pureza óptica de la configuración anti=98,0%ee).

Ejemplo 17: ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

55 Se introdujo en un matraz desmontable de fondo redondo de 300 ml a temperatura ambiente una solución tampón  
0,75 moles/l de hidrogenocarbonato sódico (127,6 g) que contenía 7,60 g de hidrogenocarbonato sódico y 120 g de  
agua. A continuación, se introdujeron en el matraz el etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico  
obtenido en el Ejemplo 9 (15,2 g, contenido: 98,4% en peso, peso neto: 15,0 g, 90,0 moles, proporción  
anti/sin=62,5/37,5, pureza óptica de la configuración anti=98,3%ee) y 750 mg de una hidrolasa que presentaba la  
60 secuencia de aminoácidos representada por SEC ID nº 1 (nombre del producto: lipasa AH (producida por Amano  
Enzyme Inc., nº de lote LAHG0150707R), y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 48 horas. Tras completarse  
la reacción, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2,0 mediante la adición de 30 g de metil-éter terc-butílico y  
ácido hidroclicórico al 35% en peso, seguido de la separación de la capa orgánica y la capa acuosa. A continuación,  
la capa acuosa se sometió a extracción utilizando 30 g de metil-éter terc-butílico y la capa orgánica obtenida de esta  
65 manera se agrupó con la capa orgánica obtenida en la etapa anterior. A la capa orgánica resultante se le añadieron  
0,8 g de Radiolight (marca comercial registrada, producido por Showa Chemical Industry Co., Ltd.). La mezcla se  
agitó a temperatura ambiente y después se filtró a través de un filtro de vidrio para eliminar los componentes sólidos.

Se eliminó una ligera cantidad de capa acuosa generada en el filtrado, obteniendo 59,4 g de una capa orgánica que contenía ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (presentando el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico las propiedades del contenido siguientes: 12,7% en peso, peso neto: 7,56 g, rendimiento: 60,6%, proporción anti/sin=98,2/1,8, y pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee).

#### Ejemplo 17-1: ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se introdujo en un matraz desmontable de fondo redondo de 1.000 ml a temperatura ambiente una solución 0,97 moles/l de hidrogenocarbonato sódico (522,4 g) que contenía 42,4 g de hidrogenocarbonato sódico y 480 g de agua. A continuación, se introdujeron en el matraz el etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenido en el Ejemplo 12-1 (123 g, contenido: 97,3% en peso, peso neto: 120 g, 0,720 moles, proporción anti/sin=62,2/37,8, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee) y 8,40 g de una hidrolasa que presentaba una secuencia de aminoácidos representada por SEC ID nº 1 (nombre del producto: lipasa AH (producida por Amano Enzyme Inc., lote nº LAHG051102R), y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 62 horas. Tras completarse la reacción, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 2,0 mediante la adición de 240 g de metil-éter terc-butílico y ácido hidroclicórico al 35% en peso, seguido de la separación de la capa orgánica y la capa acuosa. A continuación, la capa acuosa se sometió a extracción utilizando 60 g de metil-éter terc-butílico y la capa orgánica obtenida de esta manera se agrupó con la capa orgánica obtenida en la etapa anterior. A la capa orgánica resultante se añadieron 6,0 g de Radiolight (marca comercial registrada, producido por Showa Chemical Industry Co., Ltd.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y después se filtró a través de un filtro de vidrio para eliminar los componentes sólidos. Se eliminó una ligera cantidad de capa acuosa generada en el filtrado, obteniendo 400 g de una capa orgánica que contenía ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico que presentaba las propiedades del contenido siguientes: 15,1% en peso, peso neto: 60,4 g, rendimiento: 60,4%, proporción anti/sin=98,8/1,2, y pureza óptica de la configuración anti=98,1%ee). La capa orgánica obtenida de esta manera se enfrió a 5°C. Manteniendo la temperatura entre 5°C y 15°C, se añadieron secuencialmente gota a gota una solución acuosa al 26% en peso de hidróxido sódico (55,4 g, 0,360 moles) y una solución acuosa al 10% en peso de hidróxido sódico (35,4 g) para ajustar el pH a 13. Tras ajustar la temperatura interna a 20°C, se extrajo el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico en la capa acuosa en forma de una sal sódica. Se añadió una solución de ácido hidroclicórico al 35% para ajustar el pH a 7, obteniendo 185 g de una solución acuosa que contenía (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxilato sódico (presentando el (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxilato sódico las propiedades del contenido siguientes: 36,0% en peso, peso neto: 66,6 g, rendimiento: 57,4%, proporción anti/sin=98,8/1,2, y pureza óptica de la configuración anti=98,1%ee).

#### Ejemplo 17-2: ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Se introdujo en un matraz desmontable de fondo redondo de 200 ml a temperatura ambiente una solución tampón 0,97 moles/l de hidrogenocarbonato sódico (108,8 g) que contenía 8,83 g de hidrogenocarbonato sódico y 100 g de agua. A continuación, se introdujeron en el matraz el etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenido según el Ejemplo 12-1 (25,7 g, contenido: 97,3% en peso, peso neto: 25,0 g, 0,150 moles, proporción anti/sin=62,2/37,8, pureza óptica de la configuración anti=98,2%ee) y 1,75 g de una hidrolasa que presentaba la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID nº 1 (nombre del producto: lipasa AH (producida por Amano Enzyme Inc., nº de lote LAHH0250804R), y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 40 horas. Tras completarse la reacción, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2,0 mediante la adición de 50,0 g de metil-éter terc-butílico y ácido hidroclicórico al 35% en peso, seguido de la separación de la capa orgánica y la capa acuosa. A continuación, la capa acuosa se sometió a extracción utilizando 12,5 g de metil-éter terc-butílico y la capa orgánica obtenida de esta manera se agrupó con la capa orgánica obtenida en la etapa anterior. A la capa orgánica resultante se le añadieron 1,3 g de Radiolight (marca comercial registrada, producido por Showa Chemical Industry Co., Ltd.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y después se filtró a través de un filtro de vidrio para eliminar los componentes sólidos. Se eliminó una ligera cantidad de capa acuosa generada en el filtrado, obteniendo 82,6 g de capa orgánica que contenía ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (presentando el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico las propiedades del contenido siguientes: 14,6% en peso, peso neto: 12,1 g, rendimiento: 57,9%, proporción anti/sin=98,9/1,1, y pureza óptica de la configuración anti=98,1%ee).

#### Ejemplo 18: ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico

A una solución acuosa del (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxilato sódico obtenido en el Ejemplo 13 (282 g, contenido: 41,4% en peso, peso neto: 117 g, 0,728 moles, proporción anti/sin=98,1/1,9, pureza óptica de la configuración anti=98,1%ee) a una temperatura ordinaria se le añadió una aleación de níquel-aluminio (30,7 g, contenido de níquel: 49,7%, contenido de aluminio: 50,2%, peso neto de aluminio: 15,4 g, 0,571 moles). Manteniendo la temperatura interna de la mezcla entre 25°C y 30°C, se añadió a la mezcla durante un periodo de 30 minutos etilendiamina (2,19 g, 0,036 moles) y una solución acuosa al 27% en peso de hidróxido sódico (5,40 g, 0,036 moles). Manteniendo la temperatura interna de la mezcla resultante entre 29°C y 42°C, se añadieron a la misma etilendiamina (43,8 g, 0,729 moles) y una solución acuosa al 27% en peso de hidróxido sódico (113 g, 0,765 moles) durante un periodo de 3,5 horas. A continuación, se elevó la temperatura interna de la mezcla a 50°C durante un periodo de 1 hora, seguido de la agitación durante 3 horas a la misma temperatura. Se añadió a la misma agua (73 g) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Tras agitar, se eliminó de la

mezcla el catalizador derivado de la aleación de níquel-aluminio utilizando un filtro que se había mantenido a  $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ . El catalizador remanente en el filtro se lavó con 36 g de agua a  $70^{\circ}\text{C}$  tres veces, obteniendo 550 g de una solución que contenía (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxilato (contenido: 15,9% en peso, peso neto: 87,6 g, rendimiento: 95,4%, proporción cis/trans=98,1/1,9, pureza óptica del isómero cis=98,0%ee). La proporción cis/trans se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

A la solución resultante se le añadieron 281 g de ácido hidroclicórico al 35% en peso y se ajustó el pH a 2,0. La mezcla obtenida de esta manera se sometió a extracción utilizando 110 g de metil-éter terc-butílico 6 veces. Las capas orgánicas obtenidas se agruparon. Mientras se lleva a cabo la extracción se ajustó el pH de la capa acuosa a 2,0 utilizando ácido hidroclicórico al 35% en peso. La cantidad total de la capa orgánica obtenida (728 g) se concentró bajo presión reducida, obteniendo 114 g de una mezcla que contenía ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 63,3% en peso, peso neto: 70,5 g, proporción cis/trans=98,0/2,0). Tras añadir 102 g de tolueno a la mezcla, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida, obteniendo 111 g de una mezcla que contenía ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico. Se añadió tolueno (102 g) a la mezcla, consiguiendo una cantidad total de la mezcla de 213 g (contenido: 34,0% en peso, peso neto: 72,2 g, proporción cis/trans=98,3/1,7). La proporción cis/trans se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

De la cantidad total de la mezcla resultante que contenía ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico, se concentraron 21,7 g de la misma (peso neto: 7,38 g) bajo presión reducida hasta que la cantidad alcanzó 14,4 g. Se añadió tolueno a la mezcla, alcanzando la cantidad total 18,1 g. Se ajustó la temperatura interna de la mezcla resultante a  $35^{\circ}\text{C}$ , obteniendo una solución homogénea. La solución se enfrió gradualmente bajo agitación y se añadió a la misma un núcleo de cristalización de ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico al alcanzar la temperatura de la solución  $26^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se mantuvo a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora bajo agitación y después se enfrió en  $5^{\circ}\text{C}$  cada hora. Los cristales precipitaron gradualmente en la mezcla durante el enfriamiento. Tras alcanzar la temperatura de la mezcla  $0^{\circ}\text{C}$ , ésta se mantuvo a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 15 horas. Se añadió n-heptano (7,8 g) a la mezcla gota a gota durante un periodo de 1 hora, manteniendo simultáneamente la temperatura a  $0^{\circ}\text{C}$ . Tras agitar durante 2 horas, se añadió adicionalmente 7,8 g de n-heptano a la mezcla gota a gota durante un periodo de 1 hora, seguido de la agitación durante 3,5 horas. A continuación, se añadieron 17,5 g de n-heptano a la mezcla gota a gota durante un periodo de 2 horas, seguido de agitación durante 14 horas. A continuación, se añadieron 17,5 g de n-heptano a la mezcla gota a gota durante un periodo de 2 horas, seguido de agitación durante 45 minutos. Tras añadir 17,5 g de n-heptano a la mezcla gota a gota durante un periodo de 2 horas y agitar la mezcla durante 30 minutos, los cristales precipitados se sometieron a filtración. Los cristales obtenidos de esta manera se secaron pasando un gas nitrógeno sobre los mismos, obteniendo 6,03 g de cristales blancos de ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 99,9% en peso, rendimiento de cristalización: 81,7%, proporción cis/trans=99,9/0,1, pureza óptica del isómero cis=99,8%ee o superior). Se midió la proporción cis/trans mediante cromatografía de gases.

#### Ejemplo 18-1: ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (reducción de desarrollo)

Bajo agitación se añadieron a la solución 77,9 g de una solución acuosa del (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxilato sódico obtenido en el Ejemplo 17-1 (contenido: 36,0% en peso, peso neto: 28,0 g, 0,174 moles, proporción anti/sin=98,8/1,2, pureza óptica de la configuración anti=98,1%ee) a una temperatura ordinaria, y 7,35 g de una aleación de níquel-aluminio (contenido de níquel: 49,7% en peso, contenido de aluminio: 50,2%, peso neto de aluminio: 3,67 g, 0,136 moles). Manteniendo la temperatura interna de la mezcla entre  $10^{\circ}\text{C}$  y  $20^{\circ}\text{C}$ , se añadieron a la mezcla durante un periodo de 2 horas 1,05 g de etilendiamina (0,017 moles) y 2,68 g de una solución acuosa al 26% en peso de hidróxido sódico (0,017 moles). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Manteniendo la temperatura interna de la mezcla entre  $35^{\circ}\text{C}$  y  $45^{\circ}\text{C}$ , se añadieron a la mezcla durante un periodo de 16 horas 10,0 g de etilendiamina (0,166 moles) y 26,8 g de una solución acuosa al 26% en peso de hidróxido sódico (0,174 moles). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, manteniendo simultáneamente la temperatura interna a  $40^{\circ}\text{C}$ . Tras añadir 17 g de agua, la mezcla se calentó a  $65^{\circ}\text{C}$  y después se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Tras agitar, el catalizador derivado de la aleación de níquel-aluminio se eliminó de la mezcla utilizando un filtro mantenido a  $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ . Mediante el lavado del catalizador que quedaba sobre el filtro con 8,7 g de agua caliente a  $70^{\circ}\text{C}$  3 veces, se obtuvieron 137 g de solución que contenía (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxilato sódico (contenido: 14,8% en peso, peso neto: 20,3 g, rendimiento: 92,2%, proporción cis/trans=97,2/2,8, pureza óptica del isómero cis=97,8%ee). Se midió la proporción cis/trans mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

#### Ejemplo 18-2: ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (cristalización)

A 283 g de una solución que contenía (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxilato sódico obtenido según el procedimiento del Ejemplo 18-1 (contenido: 12,1% en peso, peso neto: 34,2 g, proporción cis/trans=97,3/2,7, pureza óptica del isómero cis=98,0%ee), se le añadieron 97 g de ácido hidroclicórico al 35% en peso, seguido del ajuste del pH a 1 ó menos. La mezcla resultante se sometió a extracción tres veces utilizando 102 g de metil-éter terc-butílico y se agruparon las capas orgánicas resultantes. La cantidad total (304 g) de la capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida, obteniendo 67,2 g de una mezcla que contenía ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 42,1% en peso, peso neto: 28,3 g, proporción cis/trans=96,9/3,1). Tras añadir 44 g de tolueno a la mezcla, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. Además, se añadieron 44 g de tolueno a la mezcla

y se concentraron bajo presión reducida nuevamente, obteniendo 45,4 g de una mezcla que contenía ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 58,6% en peso, peso neto: 26,6 g).

5 Se añadió tolueno a 43,1 g de la cantidad total de la mezcla resultante que contenía ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (peso neto: 25,3 g), alcanzando la cantidad total 50,5 g. Se añadió un núcleo de cristalización de ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico a la solución resultante bajo agitación a 30°C. La mezcla resultante se mantuvo a 28°C durante 1 hora bajo agitación y después se enfrió en 5°C cada hora. Los cristales precipitaron gradualmente en la mezcla durante el enfriamiento. Al alcanzar la temperatura de la mezcla -5°C, la mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 5 horas. Tras añadir 152 g de n-heptano a la mezcla  
10 gota a gota durante un periodo de 3 horas manteniendo la temperatura a -5°C, la mezcla se agitó durante 1 hora. Los cristales precipitados se sometieron a filtración y después se lavaron con un solvente mixto de 38 g de n-heptano y 6 g de tolueno que presentaba una temperatura de -5°C. Los cristales obtenidos de esta manera se secaron pasándolos por gas nitrógeno, obteniendo 22,8 g de cristales blancos de ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 100% en peso, rendimiento de cristalización: 90,1%, proporción cis/trans=100,0/0,0, pureza óptica del isómero cis=99,4%ee o superior). La proporción cis/trans se midió mediante  
15 cromatografía de gases.

#### Ejemplo 19: ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico

20 Se añadió una solución acuosa al 10% en peso de hidróxido sódico (2,88 g, 7,2 mmoles) a 1,11 g de ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 93,7% en peso, peso neto: 1,04 g, 7,5 mmoles, proporción anti/sin=96,1/3,9, pureza óptica de la configuración anti=97,7%ee), bajo agitación a una temperatura de entre 0°C y 15°C, para preparar una solución acuosa de (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxilato sódico. Tras ajustar la temperatura interna de un autoclave de 50 ml entre 0°C y 10°C, se introdujeron en el mismo bajo agitación 1,2 ml de un precipitado de níquel esponjoso activado (producido por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., NDHT-90)  
25 (correspondiente a un peso neto de níquel de 1,0 g), etilendiamina (1,30 g, 0,0216 moles) y agua (2,20 g). Manteniendo la temperatura interna entre 10°C y 30°C, se añadió a la mezcla resultante gota a gota la cantidad total de la solución acuosa de (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxilato sódico preparada previamente. Tras sellar el autoclave, se introdujo hidrógeno en el mismo hasta que la presión interna del autoclave alcanzase 0,8 MPa. La mezcla resultante se calentó a 35°C y se agitó durante 6 horas. Tras completarse la reacción, se eliminó de la mezcla de reacción mediante filtración con Radiolight (marca comercial registrada, producido por Showa Chemical Industry Co., Ltd.) un catalizador derivado del níquel esponjoso activado. El residuo posterior a la filtración se lavó con 10 g de agua y 10 g de etanol, secuencialmente. El líquido de lavado resultante y el filtrado obtenido previamente se agruparon. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida hasta que la cantidad total de la misma alcanzó 18 g. Se ajustó el pH de la mezcla a 2,0 utilizando ácido hidrocórico al 35% en peso. La solución resultante se sometió a extracción dos veces utilizando 10 g de metil-éter terc-butílico, obteniendo 20,7 g de una capa orgánica que contenía ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico (contenido: 2,29% en peso, peso neto: 0,47 g, rendimiento: 60,5%, proporción cis/trans=98,3/1,7, pureza óptica del isómero cis=97,9%ee). La proporción cis/trans se obtuvo mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. El análisis de la capa acuosa reveló que el  
35 rendimiento de ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico contenido en la capa acuosa era de 4,1%. Por lo tanto, el rendimiento de la reacción fue de 64,6%.

#### Ejemplo de referencia 1: etil-éster de ácido (1R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

45 Se introdujeron en un autoclave de 260 ml bajo una atmósfera de nitrógeno a una temperatura ordinaria un complejo de [(R)-N-(5-nitrosaliciliden)-2-amino-1,1-di(5-terc-butil-2-butoxifenil)-1-propanol]-cobre (278 mg, 0,40 mmoles) y 45,6 g de diclorometano. El recipiente de reacción se enfrió a 0°C bajo agitación de la mezcla resultante. Tras sellar el recipiente de reacción, se introdujeron en el mismo 6,4 g de 1-cloro-1-fluoroetileno (0,080 moles) bajo presión y se ajustó la temperatura interna a 5±2°C. Manteniendo la temperatura interna a 5±2°C, se añadió a la mezcla gota a gota durante un periodo de 5 horas una solución preparada mediante disolución de 9,60 g de diazoacetato de etilo  
50 (contenido: 95,3% en peso, peso neto: 9,13 g, 0,080 moles) producida según el procedimiento del Ejemplo de producción 3 en 45,6 g de diclorometano, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Tras reestablecer la presión, la temperatura se incrementó y seguidamente la atmósfera se sustituyó por una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción preparada de esta manera se lavó con 2 g de una solución acuosa  
55 0,5 moles/l de ácido etilendiaminatetraacético para llevar a cabo la separación líquido-líquido, obteniendo una mezcla que contenía etil-éster de ácido (1R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico. La mezcla resultante presentaba las propiedades siguientes: rendimiento=8,5% (respecto al diazoacetato de etilo), proporción anti/sin=47/53, pureza óptica de la configuración anti=92,7%ee, pureza óptica de la configuración sin=94,7%ee.

#### Ejemplo comparativo 1: ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Tras disolver 9,6 g de dihidrogenofosfato sódico en 390,4 g de agua, se añadió una solución acuosa al 28% en peso de hidróxido sódico a la mezcla para ajustar el pH a 7,0, preparando 400 g de una solución tampón 0,2 moles/l de ácido fosfórico. A temperatura ambiente, se introdujeron en un tubo para muestras de 20 ml, 2,5 ml de la solución  
65 tampón de ácido fosfórico resultante, 25 mg del etil-éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico obtenido en el Ejemplo 12 (contenido: 86,2% en peso, peso neto: 21,6 mg, 0,129 mmoles, proporción

anti/sin=58,4/41,6, pureza óptica de la configuración anti=96,3%ee) y 5 mg de una hidrolasa (nombre del producto: proteasa A "Amano" (producida por Amano Enzyme Inc., *Aspergillus oryzae*)). La mezcla obtenida de esta manera se agitó a 35°C durante 21 horas. Tras completarse la reacción, se añadieron 3 g de metil-éter terc-butílico y 1,0 ml de hidrogenocarbonato sódico al 5% en peso a la mezcla de reacción. Tras agitar, se eliminaron los componentes sólidos en la mezcla de reacción utilizando un disco Chromato de GL (producido por GL Sciences, Inc.). La capa orgánica se separó de la capa acuosa, obteniendo una capa orgánica A que contenía etil-éster de ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico. La capa acuosa se sometió a extracción utilizando 2 g de metil-éter terc-butílico y 0,8 ml de ácido hidroclicórico al 5% en peso. La capa orgánica resultante se separó de la capa acuosa, obteniendo una capa orgánica B que contenía ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (rendimiento: 53,6%, proporción anti/sin=56,5/43,5, pureza óptica de la configuración anti=85,8%ee).

#### Ejemplo comparativo 2

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo comparativo 1 excepto en que se utilizó la proteasa P "Amano" 3 (producida por Amano Enzyme Inc., *Aspergillus melleus*) como hidrolasa, obteniendo una capa orgánica B que contenía ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (rendimiento: 12,8%, proporción anti/sin=50,9/49,1, pureza óptica de la configuración anti=81,0%ee).

#### Ejemplo comparativo 3

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo comparativo 1, excepto en que se utilizó la proteasa S "Amano" (producida por Amano Enzyme Inc., *Bacillus stearothermophilus*) como hidrolasa, obteniendo una capa orgánica B que contenía el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (rendimiento: 58,8%, proporción anti/sin=56,3/43,7, pureza óptica de la configuración anti=56,8% o superior (límite de detección)).

#### Ejemplo comparativo 4

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo comparativo 1, excepto en que se utilizó papaína W-40 (producida por Amano Enzyme Inc., *Carica papaya*) como hidrolasa, obteniendo una capa orgánica B que contenía ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico (rendimiento: 77,9%, proporción anti/sin=57,8/42,2, pureza óptica de la configuración anti=58,5%ee o superior (límite de detección)).

En los Ejemplos comparativos anteriormente proporcionados, el rendimiento, la proporción anti/sin y la pureza óptica del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico se obtuvieron mediante los procedimientos descritos a continuación.

#### Ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico

Proporción anti/sin: análisis de cromatografía de gases  
 Columna: DB-WAX  
 0,53 mm x 30 m, grosor de la membrana: 1,0 µm  
 (producido por Agilent Technologies, Inc.)  
 Procedimiento: el análisis se llevó a cabo tras derivar el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico en metil-éster utilizando trimetilsilildiazometano.

Pureza óptica: análisis de cromatografía de gases  
 Columna: InertCap (marca comercial registrada) CHIRAMIX  
 0,25 mm x 30 m, grosor de la membrana: 0,25 µm  
 (producido por GL Sciences, Inc.)  
 Procedimiento: el análisis se llevó a cabo tras derivatizar el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico en metil-éster utilizando trimetilsilildiazometano.

#### Aplicabilidad industrial

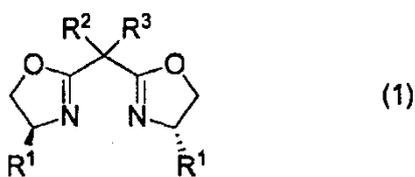
El ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico y el ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico resultan útiles como productos intermedios para medicinas y compuestos químicos agrícolas (por ejemplo la publicación de patente japonesa no examinada nº 1990-231475, y la publicación de patente japonesa no examinada nº 2005-15468). La presente invención resulta útil como procedimiento para preparar industrialmente dichos compuestos.

[Listado de secuencias]

PCT (1S,2R)-2-20090707 144522 3.txt

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para producir ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, que comprende hidrolizar un éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico utilizando una esterasa derivada de *Burkholderia cepacia*.
- 10 2. Procedimiento de producción según la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende hacer reaccionar 1-cloro-1-fluoroetileno con éster de ácido diazoacético en presencia de un complejo asimétrico, para obtener éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico, e hidrolizar el éster de ácido (1S)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico utilizando una esterasa derivada de *Burkholderia cepacia*.
- 15 3. Procedimiento de producción según la reivindicación 2, en el que el complejo asimétrico es un complejo de cobre asimétrico obtenido poniendo en contacto un compuesto de cobre con un ligando ópticamente activo.
4. Procedimiento de producción según la reivindicación 3, en el que el ligando ópticamente activo es un compuesto bisoxazolina ópticamente activo representado por la fórmula (1):



- 20 en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo fenilo que puede sustituirse, un grupo aralquilo que puede sustituirse, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>.
- 25 5. Procedimiento de producción según la reivindicación 3, en el que el ligando ópticamente activo es el 2,2-bis[2-[(4S)-terc-butiloxazolin]]propano.
- 30 6. Procedimiento de producción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la esterasa derivada de *Burkholderia cepacia* FERM-P n° 13272 y FERM-P n° 9871 es una esterasa que presenta una secuencia de aminoácidos representada por SEC ID n° 1 o 2.
7. Procedimiento de producción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la esterasa derivada de *Burkholderia cepacia* FERM-P n° 13272 es una esterasa que presenta una secuencia de aminoácidos representada por SEC ID n° 1.
- 35 8. Procedimiento para producir el ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropanocarboxílico, que comprende:
- producir ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico mediante el procedimiento de producción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y
- 40 reducir el ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.
9. Procedimiento de producción según la reivindicación 8, en el que la reducción se lleva a cabo permitiendo que una base reaccione con una aleación de níquel-aluminio en presencia del ácido (1S,2R)-2-cloro-2-fluorociclopropanocarboxílico.
- 45