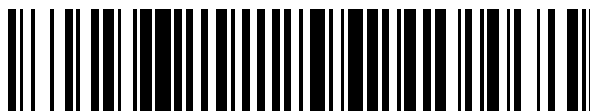


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 843**

51 Int. Cl.:

C07C 213/10 (2006.01)

C07C 217/40 (2006.01)

C07C 217/48 (2006.01)

C07C 233/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2009 E 09714853 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2245000**

54 Título: **Procedimiento de preparación de alfa-aminoacetales ópticamente activos**

30 Prioridad:

27.02.2008 FR 0801081

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

24.04.2013

73 Titular/es:

**CLARIANT SPECIALTY FINE CHEMICALS
(FRANCE) (100.0%)**

**Rue du Flottage, BP 1
60350 Trosly Breuil , FR**

72 Inventor/es:

**ALBALAT, MURIEL;
PRIMAZOT, GÉRALDINE;
WILHELM, DIDIER y
VALLEJOS, JEAN-CLAUDE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 401 843 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 de preparación de alfa-aminoacetales ópticamente activos

La invención se refiere a un procedimiento para preparar α -aminoacetales ópticamente activos, y también a nuevos intermedios en forma de sales diastereoisómeras útiles para este fin.

5 Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para resolver una mezcla racémica o una mezcla de enantiómeros mediante la formación de sales diastereoisómeras, lo que hace posible acceder a los dos enantiómeros con purzas ópticas elevadas.

Los α -aminoacetales ópticamente activos son compuestos que son particularmente ventajosos como precursores directos de α -aminoaldehídos ópticamente activos.

10 Los α -aminoaldehídos N-protegidos se usan habitualmente como agentes reaccionantes quirales en la síntesis total de productos biológicamente activos, como se describe, por ejemplo, en J. Jurczak et al., Chem. Rev., (1989), 89 (1), 149-164 o M.T. Reetz, Angew Chem., Int. Ed. Engl., (1991), 30 (12), 1531-1546, pero no están comercialmente disponibles de forma fácil.

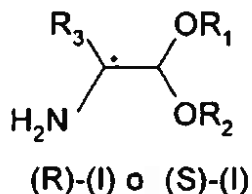
15 Las rutas sintéticas descritas más habitualmente para la preparación de α -aminoacetales usan como agentes reaccionantes α -aminoácidos N-protegidos, a fin de acceder a α -aminoaldehídos N-protegidos y después a α -aminoacetales, ya sea mediante formación intermedia de una amida de Weinreb, o mediante reducción parcial a aldehído, o mediante reducción total a α -aminoalcoholes y reoxidación parcial a α -aminoaldehídos N-protegidos. Estos métodos para preparar α -aminoacetales ópticamente activos tienen diversos inconvenientes, entre los cuales se puede hacer mención de condiciones de reacción que son restrictivas para la explotación industrial, o el uso de
20 agentes reaccionantes caros. La restricción principal de estas síntesis es la disponibilidad limitada de los agentes reaccionantes de partida, a saber, los α -aminoácidos naturales.

Se han usado otros métodos, tales como la reducción asimétrica de iminas ópticamente activas, derivadas de α -cetoacetales, como se describe, por ejemplo, en la solicitud EP 374647, que son difíciles de acceder, con la excepción del acetal dimetilico del piruvaldehído.

25 Finalmente, se han desarrollado métodos que usan un inductor quiral a fin de acceder a estos α -aminoacetales ópticamente activos a partir de dialcoxietanales, tal como la metodología que usa los auxiliares quirales SAMP, (S)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina, y RAMP, (R)-1-amino-2-(metoximetil)pirrolidina, como se describe, por ejemplo, en D. Enders et al., Angew. Chem., Int. Ed. Engl., (1993), 32 (3), 418-21, o aminotriazoles, (S,S)-4-amino-3,5-bis(1-hidroxietil)-1,2,4-triazol, como se describe, por ejemplo, en la solicitud EP1527041. No obstante, estas diversas síntesis usan agentes reaccionantes que son caros o son difíciles de preparar, o etapas de síntesis, purificación o enriquecimiento óptico que son restrictivas desde el punto de vista industrial.

30 El problema técnico a resolver consiste por lo tanto en proporcionar un procedimiento para preparar α -aminoacetales ópticamente activos que haga posible resolver los problemas mencionados anteriormente a la vez que se parte de materiales comercialmente disponibles y baratos.

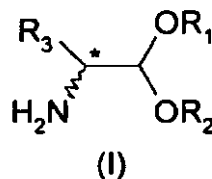
35 Por lo tanto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar α -aminoacetales ópticamente activos de fórmula (R)-(I) o (S)-(I)



en la que:

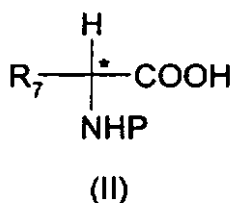
- R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado;
- 40 - R₃ representa un grupo escogido de un grupo alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, lineal o ramificado; un grupo arilo de C₆-C₁₄ sustituido o no sustituido monocíclico, bicíclico o tricíclico; un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido en el que los grupos arilo y alquilo son como se definen anteriormente; un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido; y un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se definen anteriormente;
- 45 - el asterisco * significa que el átomo de C es un carbono asimétrico,

procedimiento el cual comprende la resolución de un compuesto de fórmula (I) en forma racémica o en forma de mezclas de enantiómeros



5 en la que R₁, R₂, R₃ y el asterisco * son como se definen anteriormente, con un agente de resolución, caracterizado porque dicho procedimiento comprende las etapas que consisten en:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un α -aminoácido ópticamente activo representado por la fórmula general (II)



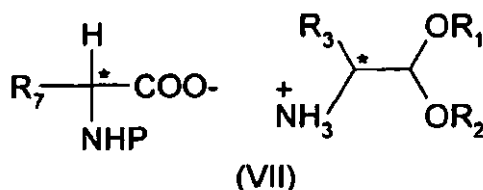
en la que:

10 - R₇ representa un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxilo, -NHP', -C(O)NH₂, -NH-C(=NH)-NHP', -SH, -S-CH₃, -CO₂H o fenilo, en los que P' representa hidrógeno o un grupo acetilo, propionilo, formilo, tosilo, benzoilo, etoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo o 9-fluorenilmetoxycarbonilo; un grupo ciclohexilo; un grupo fenilo; un grupo bencilo o naftilo que está no sustituido o sustituido una o más veces con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo NO₂, un grupo fenilo o un grupo alcoxi de C₁-C₃; un grupo piridilo; un grupo imidazolilmetilo; un grupo piridilmetilo; o un grupo tiazolilmetilo o indolilmetilo;

- P representa un grupo acetilo, propionilo, formilo, tosilo, benzoilo, etoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo o 9-fluorenilmetoxycarbonilo;

- el asterisco * significa que el átomo de C es un carbono asimétrico,

20 en un disolvente, para formar sales diastereoisómeras representadas por la fórmula (VII):



en las que R₁, R₂, R₃, R₇, P y el asterisco * son como se definen anteriormente,

b) separar las sales diastereoisómeras de fórmula (VII) formada en el medio, y

c) liberar el α -aminoacetal ópticamente activo de fórmula (R)-(I) o (S)-(I).

25 La expresión "ópticamente activo" pretende significar que el compuesto de fórmula (R)-(I) o (S)-(I) posee un exceso enantiomérico, con respecto al otro enantiómero, en el intervalo de 1% a 100%, preferiblemente en el intervalo de 50% a 100%, y más preferiblemente en el intervalo de 70% a 100%.

La expresión "exceso enantiomérico" pretende significar la relación del exceso del enantiómero deseado con respecto al enantiómero indeseado.

30 Esta relación se calcula según una de las siguientes ecuaciones:

$$\% ee.(R) = ([R] - [S] / [R] + [S]) \times 100$$

$$\% ee.(S) = ([S] - [R] / [R] + [S]) \times 100$$

en las que:

- % ee.(R) representa el exceso enantiomérico del isómero R
- % ee.(S) representa el exceso enantiomérico del isómero S
- 5 - [R] representa la concentración del isómero R, y
- [S] representa la concentración del isómero S.

El término “liberar” pretende significar que el α -aminoacetal ópticamente activo ya no está en forma de sales diastereoisómeras de fórmulas (VII) a (XI).

Según la invención, se hará uso de un compuesto de fórmula (I) en forma racémica o en forma de mezclas de enantiómeros, en el que

- R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, en particular metilo o etilo;

- R₃ representa un grupo escogido de un grupo alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, lineal o ramificado; un grupo arilo de C₆-C₁₄ sustituido o no sustituido monocíclico, bicíclico o tricíclico, preferiblemente fenilo; un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido en el que los grupos arilo y alquilo son como se definen anteriormente, preferiblemente bencilo, o feniletilo; un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, preferiblemente ciclohexilo; y un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se definen anteriormente.

Sustituyentes opcionales de los grupos R₃ se pueden escoger independientemente de los siguientes grupos: halógeno, OH (opcionalmente protegido, por ejemplo en forma de un éter con tetrahidropirano o en forma de un éster con un grupo acetilo), NH₂, CO₂H, SO₃H, CF₃, alcóxicarbonilo (o alquil-O-CO-), amida, alquil-N-CO-, alquilendioxi (o -O-alkileno-O-), alquilsulfonilo (o alquil-SO₂-), alquilsulfonilcarbamoilo (o alquil-SO₂-NH-C(=O)-), -O-cicloalquilo, aciloxi, acilamino, alquilamino, dialquilamino, aril-amino, diarilamino, arilalquilamino, oxo protegido en forma de un cetal cíclico o no cíclico, formilo protegido en forma de un acetal cíclico o no cíclico, ariloxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y alcoxi.

En los productos de fórmulas (I), (S)-(I), (R)-(I), (II) y (VII), y también para los sustituyentes, los grupos indicados tienen los significados siguientes:

- el grupo halógeno representa átomos de flúor, cloro, bromo o yodo;
- el grupo alquilo de C₁-C₁₂ lineal o ramificado representa, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo, prefiriéndose los grupos alquilo de C₁-C₆ lineales o ramificados;
- el grupo alqueno de C₂-C₁₂ lineal o ramificado representa, por ejemplo, grupos etenilo o vinilo, propenilo o alilo, 1-propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo o decenilo, prefiriéndose los grupos alqueno de C₂-C₄ lineales o ramificados;
- el grupo alquino de C₂-C₁₂ lineal o ramificado representa, por ejemplo, grupos etinilo, propinilo o propargilo, butinilo, n-butinilo, i-butinilo, 3-metilbut-2-inilo, pentinilo o hexinilo, prefiriéndose los grupos alquino de C₂-C₄ lineales o ramificados;
- el grupo alcoxi de C₁-C₁₂ lineal o ramificado representa, por ejemplo, grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi, hexoxi o heptoxi, prefiriéndose los grupos alcoxi de C₁-C₆ lineales o ramificados;
- el grupo cicloalquilo representa un grupo carbocíclico de C₃-C₁₀ monocíclico o bicíclico, tal como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- el grupo cicloalqueno representa un grupo carbocíclico de C₃-C₁₀ monocíclico o bicíclico que contiene al menos un doble enlace, tal como grupos ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo;

- el grupo cicloalquilalquilo representa un grupo en el que los restos de cicloalquilo y de alquilo tienen el significado mencionado anteriormente, tal como grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopropiletilo o ciclohexiletilo;
- 5 - el grupo arilo representa un grupo aromático carbocíclico de C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico, tal como grupos fenilo, naftilo, indenilo o antraceno, y más particularmente el grupo fenilo;
- el grupo arilalquilo representa un grupo en el que los restos de arilo y de alquilo tienen los significados mencionados anteriormente, tal como grupos bencilo, feniletilo, 2-feniletilo o naftilmetilo;
- 10 - el grupo heterocicloalquilo representa un grupo carbocíclico monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 10 átomos, interrumpido con uno o más heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos de átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, tal como el grupo dioxolanilo, dioxanilo, ditiolanilo, tioxolanilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrotienilo o tiazolidinilo;
- el grupo heterocicloalquilalquilo representa un grupo en el que los restos de heterocicloalquilo y de alquilo tienen los significados mencionados anteriormente;
- 15 - el grupo heteroarilo representa un grupo carbocíclico aromático o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico, interrumpido con uno o más heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes, escogidos de átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, que contiene de 5 a 14 átomos, tal como grupos furilo (2-furilo, por ejemplo), tienilo (2-tienilo, 3-tienilo, por ejemplo), pirrolilo, diazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, 3- o 4-isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridilo (2- ó 3- o 4-piridilo, por ejemplo), pirimidinilo, piridizinilo, pirazinilo, tetrazolilo, benzotienilo (3-benzotienilo, por ejemplo), benzofuranilo, indolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cromanilo o naftiridinilo;
- 20 - el grupo heteroarilalquilo representa un grupo en el que los restos de heteroarilo y de alquilo tienen los significados mencionados anteriormente;
- el grupo alquil-O-CO- representa un grupo de C₂-C₁₂ lineal o ramificado en el que el grupo alquilo tiene el significado indicado anteriormente;
- 25 - el grupo alquilenos representa un grupo a base de hidrocarburo de C₁-C₆ divalente, lineal o ramificado, tal como metileno, etileno, propileno o isopropileno;
- el grupo -O-alquilenos-O- representa un grupo de C₁-C₆ lineal o ramificado en el que el grupo alquilenos tiene el significado indicado anteriormente;
- 30 - el grupo alquil-SO₂- representa un grupo de C₁-C₁₂ lineal o ramificado en el que el grupo alquilo tiene el significado indicado anteriormente;
- el grupo alquilsulfonilcarbamoilo representa un grupo de C₂-C₁₂ lineal o ramificado en el que el grupo alquilo tiene el significado indicado anteriormente;
- el grupo -O-cicloalquilo representa un grupo en el que el grupo cicloalquilo tiene el significado indicado anteriormente;
- 35 - el grupo aciloxi representa un grupo r-CO-O- en el que r representa un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, teniendo estos grupos los valores indicados anteriormente, tal como acetoxi o propioniloxi;
- el grupo acilamino representa un grupo r-CO-N- en el que r tiene el significado indicado anteriormente, tal como acetamido;
- 40 - el grupo alquil-N-CO- representa un grupo en el que el grupo alquilo tiene el significado indicado anteriormente;
- los grupos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y arilalquilamino representan grupos en los que los grupos alquilo y arilo tienen los significados indicados anteriormente;
- el grupo ariloxi representa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo tiene el significado indicado anteriormente, tal como fenoxi o naftiloxi.
- 45 Como α-aminoácido ópticamente activo, se hará uso, por ejemplo, de un α-aminoácido escogido de N-acetil-(L)-fenilalanina, N-acetil-(D)-fenilalanina, N-acetil-(L)-leucina, N-acetil-(D)-leucina, N-acetil-(L)-valina, N-acetil-(D)-valina, N-acetil-(L)-tirosina, N-acetil-(D)-tirosina, N-acetil-(L)-metionina, N-acetil-(D)-metionina, N-acetil-(L)-asparagina, N-acetil-(D)-asparagina, N-tosil-(L)-fenilalanina, N-tosil-(D)-fenilalanina, N-etoxicarbonil-(L)-fenilglicina y N-etoxicarbonil-(D)-fenilglicina.

N-Acetil-(L)-fenilalanina o N-acetil-(D)-fenilalanina son α -aminoácidos ópticamente activos que se prefieren para los fines de la invención.

Los α -aminoacetales racémicos usados para la resolución en el procedimiento de la invención se pueden preparar mediante adaptación de métodos descritos en la bibliografía, por ejemplo partiendo de acetales α -halogenados seguido de la aminación, como se describe, a título de indicación, en Heterocyclic Compounds, (1962), 3425, J. Chem. Soc., 1957, 2146-2158, J. Med. Chem., 1987, 30(1), 150-156 y J. Org. Chem., 1981, 46(8), 1575-1585. También se pueden obtener partiendo de α -aminoácidos y formando después una amida de Weinreb, reduciendo y acetalizando como se describe en Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2002, 12(4), 701-704 y en el documento WO 9822496.

El documento FR 2843112 describe la adición de compuestos organometálicos a derivados de aminotriazol para obtener α -aminoacetales racémicos o mezclas de enantiómeros.

La reducción de derivados oxímicos de α -cetoacetales descrita en J. Heterocycl. Chem., 1978, 15(4), 665-670 y en el documento EP 367242 también hace posible obtener α -aminoacetales racémicos.

En la etapa a) del procedimiento según la invención, las condiciones de implementación preferidas son las siguientes:

- el α -aminoácido ópticamente activo está presente en una relación molar de entre 0,1 y 1 equivalente molar, con respecto al compuesto de fórmula (I), preferiblemente 0,5 equivalentes molares;
- el disolvente se escoge del grupo que comprende isopropanol, etanol, agua, acetona, metil isobutil cetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno y metil terc-butil éter, y sus mezclas;
- la concentración del compuesto de fórmula (I) está entre 1% y 40% en peso, preferiblemente entre 3% y 9% en peso;
- la temperatura de la reacción está entre 0°C y 120°C, preferiblemente entre 5°C y el punto de ebullición del medio de reacción, en particular llevándose a cabo retenciones o gradientes de temperatura durante el calentamiento y el enfriamiento;
- la duración de la reacción está entre 30 min. y 48 h.

Al final de la etapa a), la resolución se llevó a cabo mediante cristalización selectiva de las sales diastereoisómeras de fórmula (VII).

Esto es debido, ventajosamente, a que durante la reacción de la etapa a), una de las dos sales diastereoisómeras precipita preferentemente. La separación de la sal diastereoisómera menos soluble del medio de reacción se lleva a cabo preferiblemente mediante filtración durante la etapa b).

Durante la etapa c), el α -aminoacetal ópticamente activo se obtiene mediante tratamiento de la sal diastereoisómera separada con una disolución acuosa alcalina, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, o una disolución acuosa ácida, tal como ácido clorhídrico. Preferiblemente, se usa tratamiento con una disolución acuosa diluida de hidróxido de sodio, opcionalmente seguido de la extracción con un disolvente orgánico apropiado para liberar el α -aminoacetal ópticamente activo deseado. La neutralización de la disolución alcalina hace posible reciclar el α -aminoácido ópticamente activo.

En condiciones preferidas para implementar el procedimiento según la invención, es posible, antes de liberar el α -aminoacetal ópticamente activo de fórmula (R)-(I) o (S)-(I) como se define anteriormente, someter a las sales diastereoisómeras de fórmula (VII) obtenidas tras la etapa b) a al menos una etapa de recristalización o resuspensión, en particular para mejorar la pureza óptica (ee $\geq$ 95%).

Según uno de sus aspectos subsiguientes, la invención se refiere por lo tanto a un procedimiento para preparar α -aminoacetales ópticamente activos de fórmula (R)-(I) o (S)-(I) como se define anteriormente, en el que las sales diastereoisómeras de fórmula (VII) obtenidas tras la etapa b) se someten a al menos una etapa de recristalización o resuspensión.

La recristalización o la resuspensión se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente inerte o en una mezcla de disolventes inertes, por ejemplo isopropanol, etanol, acetona, agua, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, metil terc-butil éter (MTBE), metil isobutil cetona (MIBK) o tolueno, a una temperatura de entre 0°C y 120°C, preferiblemente entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del medio de reacción, en particular llevando a cabo opcionalmente retenciones o gradientes de temperatura durante el calentamiento y el enfriamiento, durante un período de entre 30 min. y 48 h. La dilución del medio está generalmente entre 1% y 20% en masa con respecto a la unidad de masa de la sal a recristalizar o resuspender, preferiblemente entre 3% y 9% en masa.

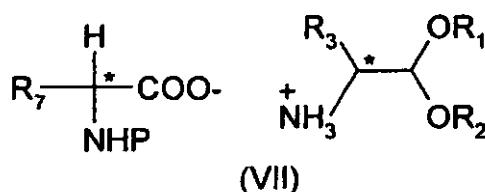
La disolución del medio de reacción recuperada tras la separación de la sal diastereoisómera menos soluble se puede tratar para obtener una mezcla enriquecida en el enantiómero que tiene la configuración opuesta a la del enantiómero obtenido a partir de la sal diastereoisómera menos soluble.

Según uno de sus aspectos subsiguientes, la invención se refiere por lo tanto a un procedimiento para preparar α -aminoacetales ópticamente activos de fórmula (R)-(I) o (S)-(I) como se define anteriormente, que comprende las etapas que consisten en:

- recuperar, del medio de reacción, una sal diastereoisómera representada por la fórmula general (VII), como se define anteriormente, que no se separó durante la etapa b), y
- liberar el α -aminoacetal ópticamente activo de fórmula (R)-(I) o (S)-(I).

Dicha sal diastereoisómera se puede recuperar, por ejemplo, mediante concentración hasta sequedad, y la liberación del α -aminoacetal ópticamente activo se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento con una disolución acuosa alcalina, opcionalmente seguido de la extracción con un disolvente orgánico adecuado, como se describe anteriormente para la etapa c) del procedimiento según la invención.

Un objeto de la presente invención es también las sales diastereoisómeras de fórmula (VII) a continuación



en las que:

- R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de C_1 - C_6 lineal o ramificado;
- R_3 representa un grupo escogido de un grupo alquilo de C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, lineal o ramificado; un grupo arilo de C_6 - C_{14} sustituido o no sustituido monocíclico, bicíclico o tricíclico; un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido en el que los grupos arilo y alquilo son como se definen anteriormente; un grupo cicloalquilo de C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido; y un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se definen anteriormente;
- el asterisco * significa que el átomo de C es un carbono asimétrico,
- R_7 representa un grupo alquilo de C_1 - C_6 lineal o ramificado que está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxilo, -NHP', -C(O)NH₂, -NH-C(=NH)-NHP', -SH, -S-CH₃, -CO₂H o fenilo, en los que P' representa hidrógeno o un grupo acetilo, propionilo, formilo, tosilo, benzoilo, etoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo o 9-fluorenilmetoxycarbonilo; un grupo ciclohexilo; un grupo fenilo; un grupo bencilo o naftilo que está no sustituido o sustituido una o más veces con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo NO₂, un grupo fenilo o un grupo alcoxi de C_1 - C_3 ; un grupo piridilo; un grupo imidazolilmetilo; un grupo piridilmetilo; o un grupo tiazolilmetilo o indolilmetilo;
- P representa un grupo acetilo, propionilo, formilo, tosilo, benzoilo, etoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo o 9-fluorenilmetoxycarbonilo.

Las sales diastereoisómeras particularmente preferidas se pueden escoger de los siguientes compuestos:

- N-acetil-(L)-fenilalaninato de (R)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamonio,
- N-acetil-(D)-fenilalaninato de (S)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamonio,
- N-acetil-(L)-fenilalaninato de (R)-1-isobutil-2,2-dimetoxietilamonio,
- N-acetil-(D)-fenilalaninato de (S)-1-isobutil-2,2-dimetoxietilamonio,
- N-acetil-(L)-fenilalaninato de (S)-1-fenil-2,2-dimetoxietilamonio,
- N-acetil-(D)-fenilalaninato de (R)-1-fenil-2,2-dimetoxietilamonio,
- N-acetil-(L)-fenilalaninato de (R)-1-(4-metilbencil)-2,2-dimetoxietilamonio,
- N-acetil-(D)-fenilalaninato de (S)-1-(4-metilbencil)-2,2-dimetoxietilamonio, y

- N-acetil-(L)-fenilalaninato de (S)-1-(2-feniletil)-2,2-dimetoxietilamonio, y
- N-acetil-(D)-fenilalaninato de (R)-1-(2-feniletil)-2,2-dimetoxietilamonio.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención de una manera no limitante.

En los ejemplos, la pureza óptica de los (R)- o (S)- α -aminoacetales se determina mediante HPLC quiral, ya sea directamente en los compuestos de fórmula (I), o en derivados, preferiblemente en los derivados de carbamato en los que la función amínica está protegida con un grupo benciloxycarbonilo (C(O)-O-Bz).

La pureza óptica se mide mediante el exceso enantiomérico, ee, cuyo valor se da por la ecuación mencionada anteriormente.

EJEMPLO 1

Resolución de 1-bencil-2,2-dimetoxietilamina racémica con N-acetil-(L)-fenilalanina

1) Preparación de N-acetil-(L)-fenilalaninato de (R)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamonio

(compuesto de fórmula (VII) - $R_1 = R_2 =$ metilo, $R_3 = R_7 =$ bencilo, P = acetilo)

En un matraz de tres bocas de 250 ml, equipado con un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, se introducen 6 g (30,8 mmoles, 1 eq. mol.) de 1-bencil-2,2-dimetoxietilamina racémica y 3,18 g (15,4 mmoles, 0,5 eq. mol.) de N-acetil-(L)-fenilalanina (Sigma Aldrich) en 94 g de isopropanol (disolución al 6%). El medio se agita y se calienta a 50°C durante 3 h, y después se lleva a cabo el mantenimiento de la temperatura a 40°C durante 2 h. Al final de este mantenimiento, la temperatura se devuelve lentamente hasta la temperatura ambiente, y la agitación se continúa toda la noche a esta temperatura.

El precipitado se separa por filtración a vacío, y el sólido se lava con ciclohexano (aproximadamente 100 ml) (filtrado 1), y después se seca en un horno a 40°C a vacío. Se obtiene una masa de 3 g de N-acetil-(L)-fenilalaninato de (R)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamonio en forma de un sólido blanco, es decir, un rendimiento del 50% con respecto a la N-acetil-(L)-fenilalanina.

- Fórmula molecular: $C_{22}H_{30}N_2O_5$

- Masa molar: 402,49 g.mol⁻¹

- RMN (200 MHz/DMSO-d⁶):

RMN ¹H: δ 1,78 (s, 3H, CH₃); 2,63-2,74 y 3,05-3,14 (sist. AB, 2H, CH₂); 2,79-2,92 (m, 2H, CH₂); 3,2-3,4 (m, 1H, CH); 3,33 (s, 3H, CH₃), 3,38 (s, 3H, CH₃), 4,2 (d, J=4,8 Hz, 1H, CH), 4,32 (m, 1H, CH); 5,11 (s ancho, NH₃⁺); 7,1-7,4 (m, 10H, H_{aromático}) y 7,86 (d, 1H, NH) ppm.

RMN ¹³C: δ 22,56 (CH₃); 36,06 (CH₂); 37,31 (CH₂); 53,36 (CH); 54,51 (CH); 54,85 (CH₃); 55,12 (CH₃); 105,25 (CH), 125,95-126,23-127,88-128,27-129,16-129,29 (CH_{aromático}); 137,96-138,59 (C_{aromático}), 168,66 (C=O) y 173,71 (C=O) ppm.

- Punto de fusión: P.f. = 159°C

- Rotación óptica: $\alpha_D^{25} = +42,2^\circ$ (MeOH, c=1)

2) Preparación de los enantiómeros (R) y (S) de 1-bencil-2,2-dimetoxietilamina

(compuesto de fórmula (R)-(I) o (S)-(I) - $R_1 = R_2 =$ metilo, $R_3 =$ bencilo)

La sal se recoge en 53 g de isopropanol (disolución al 5,5%), y el medio se calienta a 50°C durante aproximadamente 1 h 30. La temperatura se deja volver hasta la temperatura ambiente lentamente, y el medio se mantiene a esta temperatura toda la noche con agitación. Tras la filtración, el sólido se lava con 50 ml de ciclohexano y se seca en un horno a 40°C.

La sal se trata con una disolución acuosa de hidróxido de sodio, y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Tras la concentración del disolvente, se obtiene una masa de 1,23 g de (R)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamina, es decir, un rendimiento del 41% con respecto a la N-acetil-(L)-fenilalanina, con una pureza óptica igual a: ee_(R) = 97% (determinada mediante HPLC quiral).

El filtrado 1 se concentra, y el residuo sólido se recoge, con agitación, en aproximadamente 100 ml de ciclohexano, se filtra a vacío y se lava con 60 ml de ciclohexano. Después de secar y del tratamiento con una disolución acuosa de hidróxido de sodio, se obtienen 1,29 g de (S)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamina ópticamente activa con una pureza óptica ee_(S) = 74% (determinada mediante HPLC quiral), es decir, un rendimiento del 43% con respecto a la N-acetil-(L)-fenilalanina.

1-bencil-2,2-dimetoxietilamina (aceite incoloro)

- Fórmula molecular: $C_{11}H_{17}NO_2$

- Masa molar: $195,26 \text{ g.mol}^{-1}$

- Punto de ebullición: P.e. = $115-120^\circ\text{C}$ a 5 mmHg

5 - El MS m/z (% de intensidad relativa): 164 (M-31, 11); 120 (M-75, 96); 104 (M-91, 39); 91 (62); 75 (100).

- RMN (200 MHz/ $CDCl_3$):

RMN 1H : δ 1,3 (s, 2H, NH_2); 2,5 (dd, 1H, sist. AB CH_2); 3 (dd, 1H, sist. AB CH_2); 3,15 (m, 1H, CH); 3,49 (s, 6H, CH_3); 4,14 (d, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 1H, CH) y 7,19-7,4 (m, 6H, $CH_{aromático}$) ppm.

10 RMN ^{13}C : δ 38,7 (CH_2); 54,2 (CH); 55,05 y 55,19 (CH_3); 107,9 (CH); 126,3-128,3-128,56-129,1-129,4 ($CH_{aromático}$) y 139,1 ($C_{aromático}$) ppm.

- Análisis de HPLC quiral (Chiralcel OD-H, hexano/isopropanol 90/10, 1 ml/min., detección UV 254 nm y polarímetro):

enantiómero (S)-(-) $t_R = 5,6 \text{ min.}$

enantiómero (R)-(+) $t_R = 6,5 \text{ min.}$

15 - Rotación óptica:

enantiómero (S)-(-): $\alpha_D^{25} = -27,7^\circ$ (MeOH, $c=1$)

enantiómero (R)-(+): $\alpha_D^{25} = +27,6^\circ$ (MeOH, $c=1$)

EJEMPLO 2

Resolución de 1-bencil-2,2-dimetoxietilamina racémica con N-acetil-(D)-fenilalanina

20 En un matraz de tres bocas de 250 ml, equipado con un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, se introducen 6 g (30,8 mmoles, 1 eq. mol.) de 1-bencil-2,2-dimetoxietilamina racémica y 3,18 g (15,4 mmoles, 0,5 eq. mol.) de N-acetil-(D)-fenilalanina (Sigma Aldrich) en 94 g de isopropanol (disolución al 6%). El medio se agita y se calienta a 50°C durante 3 h, y después se lleva a cabo el mantenimiento de la temperatura a 40°C durante 2 h. Al final de este mantenimiento, la temperatura se deja volver hasta la temperatura ambiente lentamente, y la agitación se continúa toda la noche a esta temperatura.

El precipitado se separa por filtración a vacío, y el sólido se lava con 100 ml de ciclohexano (filtrado 1), y después se seca en un horno a 40°C a vacío. Se obtiene una masa de 3,85 g de N-acetil-(D)-fenilalaninato de (S)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamonio, es decir, un rendimiento del 62% con respecto a la N-acetil-(D)-fenilalanina.

30 El sólido se recoge en 66 g de isopropanol (disolución al 5,5%), y el medio se calienta a 50°C durante aproximadamente 1 h 30. La temperatura se deja volver lentamente hasta la temperatura ambiente, y el medio se mantiene a esta temperatura toda la noche con agitación. Tras la filtración, el sólido se lava con 50 ml de ciclohexano y se seca en un horno a 40°C .

35 El sólido se trata con una disolución acuosa de hidróxido de sodio, y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Tras la concentración del disolvente, se obtienen 1,32 g de (S)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamina, es decir, un rendimiento del 44% con respecto a la N-acetil-(D)-fenilalanina, con una pureza óptica igual a: $ee_{(S)} > 99\%$ (determinada mediante HPLC quiral).

40 El filtrado 1 se concentra, y el residuo sólido se agita en aproximadamente 100 ml de ciclohexano, se filtra a vacío y se lava con 60 ml de ciclohexano. Después de secar, el precipitado (1 g, es decir, un rendimiento del 35% con respecto a la N-acetil-(D)-fenilalanina) se recoge en 37 g de isoPrOH (dilución al 5,5%), y el medio se mantiene agitando durante 1 h 30. Tras la filtración, el secado del sólido y el tratamiento básico, se obtienen 0,66 g de (R)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamina ópticamente activa con una pureza óptica igual a: $ee_{(R)} = 91\%$ (determinada mediante HPLC quiral), es decir, un rendimiento del 22% con respecto a la N-acetil-(D)-fenilalanina.

N-acetil-(D)-fenilalaninato de (S)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamonio (sólido blanco)

(compuesto de fórmula (VII) – $R_1 = R_2 = \text{metilo}$, $R_3 = R_7 = \text{bencilo}$, P = acetilo)

45 - Fórmula molecular: $C_{22}H_{30}N_2O_5$

- Masa molar: $402,49 \text{ g.mol}^{-1}$

- RMN (200 MHz/DMSO-d⁶):

¹H RMN: δ 1,78 (s, 3H, CH₃); 2,63-2,74 y 3,05-3,14 (sist. AB, 2H, CH₂); 2,79-2,92 (m, 2H, CH₂); 3,2-3,4 (m, 1H, CH); 3,33 (s, 3H, CH₃), 3,38 (s, 3H, CH₃), 4,2 (d, J=4,8 Hz, 1H, CH), 4,32 (m, 1H, CH); 5,11 (s ancho, NH₃⁺); 7,1-7,4 (m, 10H, H_{aromático}) y 7,86 (d, 1H, NH) ppm.

5 RMN ¹³C: δ 22,56 (CH₃); 36,06 (CH₂); 37,31 (CH₂); 53,36 (CH); 54,51 (CH); 54,85 (CH₃); 55,12 (CH₃); 105,25 (CH), 125,95-126,23-127,88-128,27-129,16-129,29 (CH_{aromático}); 137,96-138,59 (C_{aromático}), 168,66 (C=O) y 173,71 (C=O) ppm.

- Punto de fusión: P.f. =159°C

- Rotación óptica: $\alpha^{25}_D = -39,6^\circ$ (MeOH, c=1)

10 EJEMPLO 3

Preparación de compuestos de fórmula (R)-(I) o (5)-(I) en los que:

R₁ = R₂ = metilo

R₃ = isobutilo, fenilo, 4-metilbencilo o Ph-CH₂-CH₂-

15 Las condiciones de operación del ejemplo 1 ó 2 se repiten, usando N-acetil-(L)- o -(D)-fenilalanina como agente de resolución, diversos disolventes o mezclas de disolventes, diversas concentraciones en masa de producto de fórmula (I), diversas condiciones de temperatura y diversas duraciones de reacción, y llevando a cabo una o más recristalizaciones de las sales precipitadas formadas, en isopropanol, con diversas concentraciones de masa.

Los resultados obtenidos se dan en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

R ₃	agente de resolución	disolvente (concentración en masa)	condiciones	número de recristalizaciones (concentración en masa)	ee (%) ^(a)	rendimiento/agente de resolución (%)
isoBu	(L) 0,5 eq. mol.	acetona / isoPrOH 87/13 (6%)	(I) 50°C 3h (II) Ta ^(c)	2 (7%)	96 (R) ^(b)	50-55
isoBu	(D) 0,5 eq. mol.	acetona / isoPrOH 87/13 (9%)	(I) 50°C 3h (II) Ta	2 (7%)	96 (S) ^(b)	50
Ph	(L) 0,5 eq. mol.	isoPrOH (6%)	(I) 50°C 3h (II) Ta	2 (3%)	98 (S)	56
Ph	(D) 0,5 eq. mol.	isoPrOH (6%)	(I) 50°C 3h (II) Ta	2 (5,5%)	97 (R)	70-75
4-MeBn	(L) 0,5 eq. mol.	isoPrOH (9%)	(I) 50°C 3h (II) Ta	2 (5,5%)	99 (R)	65
4-MeBn	(D) 0,5 eq. mol.	isoPrOH (9%)	(I) 50°C 3h (II) Ta	1 (5,5%)	98 (S)	68
PhCH ₂ CH ₂	(L) 0,5 eq. mol.	isoPrOH (6%)	(I) 28°C 2h (II) 50°C (III) 30°C	2 (3%)	96 (S)	19
PhCH ₂ CH ₂	(D) 0,5 eq. mol.	isoPrOH (6%)	(I) 19°C 2h (II) 50°C	2 (3%)	96 (R)	23

R ₃	agente de resolución	disolvente (concentración en masa)	condiciones	número de recristalizaciones (concentración en masa)	ee (%) ^(a)	rendimiento/agente de resolución (%)
			(III) 30°C			

(a) determinado mediante HPLC quiral

(b) determinado mediante HPLC quiral en los derivados de carbamato de tipo N-Cbz

(c) Ta = temperatura ambiente

5 Los resultados muestran que, bajo todas las condiciones de operación usadas, se obtiene una pureza óptica mayor que o igual a 96%.

EJEMPLO 4

Resolución de 1-bencil-2,2-dimetoxietilamina racémica con N-acetil-(L)-leucina

10 En un matraz de dos bocas de 100 ml, equipado con un agitador magnético, un condensador y un termómetro, se introduce 1 g (5,1 mmoles, 1 eq. mol.) de 1-bencil-2,2-dimetoxietilamina racémica en una disolución al 6% de N-acetil-(L)-leucina (Sigma Aldrich) en iso-PrOH (2,5 mmoles, 0,5 eq. mol.). El medio se agita a temperatura ambiente toda la noche.

El precipitado obtenido se separa por filtración a vacío, y el sólido se lava con 10 ml de ciclohexano, y después se seca en un horno a 40°C a vacío.

15 El sólido se trata con una disolución acuosa de hidróxido de sodio, y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Tras la concentración de la fase orgánica, se obtienen 0,14 g de (R)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamina, es decir, un rendimiento del 28% con respecto a la N-acetil-(L)-leucina, con una pureza óptica igual a: ee_(R) = 83% (determinada mediante HPLC quiral).

EJEMPLO 5

Resolución de 1-bencil-2,2-dimetoxietilamina racémica con N-acetil-(L)-metionina

20 En un matraz pequeño, se introducen 0,13 g (0,6 mmoles, 1 eq. mol.) de 1-bencil-2,2-dimetoxietilamina racémica y 0,06 g (0,3 mmoles, 0,5 eq. mol.) de N-acetil-(L)-metionina en 1 g de iso-PrOH (disolución al 11%). El matraz se somete a agitación orbital a temperatura ambiente toda la noche.

El medio se filtra, y el sólido se lava con ciclohexano, y después se seca en un horno a 40°C a vacío.

25 El sólido se trata con una disolución acuosa de hidróxido de sodio, y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Tras la concentración de la fase orgánica, la (S)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamina se obtiene con una pureza óptica igual a: ee_(S) = 70% (determinada mediante HPLC quiral).

EJEMPLO 6

Resolución de racémica 1-bencil-2,2-dimetoxietilamina con N-tosil-(L)-fenilalanina

30 En un matraz pequeño, se introducen 0,1 g (0,5 mmoles, 1 eq. mol.) de 1-bencil-2,2-dimetoxietilamina racémica y 0,08 g (0,25 mmoles, 0,5 eq. mol.) de N-tosil-(L)-fenilalanina en 0,15 g de MTBE (disolución aproximadamente al 30%). El matraz se somete a agitación orbital toda la noche a temperatura ambiente.

El medio se filtra, y el sólido se lava con ciclohexano, y después se seca en un horno a 40°C a vacío.

35 El sólido se trata con una disolución acuosa de hidróxido de sodio, y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Tras la concentración de la fase orgánica, la (R)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamina se obtiene con una pureza óptica igual a: ee_(R) = 50% (determinada mediante HPLC quiral).

EJEMPLO 7

Resolución de 1-isobutil-2,2-dimetoxietilamina racémica con N-etoxicarbonil-(D)-fenilglicina

40 En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético, un condensador y un termómetro, se introducen 0,26 g (1,6 mmoles, 1 eq. mol.) de 1-isobutil-2,2-dimetoxietilamina racémica en una disolución de 0,18 g (0,8 mmoles, 0,5 eq. mol.) de N-etoxicarbonil-(D)-fenilglicina en 0,6 g de una mezcla de disolventes MTBE/EtOH (76/24, disolución aproximadamente al 25%). El medio se mantiene agitando a temperatura ambiente toda la noche.

El medio se filtra, y el sólido se lava con ciclohexano, y después se seca en un horno a 40°C a vacío.

El sólido se trata con una disolución acuosa de hidróxido de sodio, y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Tras la concentración de la fase orgánica, la (R)-1-isobutil-2,2-dimetoxietilamina se obtiene con una pureza óptica igual a: $ee_{(R)} = 39\%$ (determinada mediante HPLC quiral después de la formación del derivado de carbamato de tipo N-Cbz).

EJEMPLO 8

Resolución de 1-(2-feniletil)-2,2-dietoxietilamina racémica con N-acetil-(L)-fenilalanina

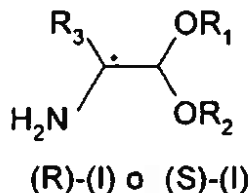
En un matraz de tres bocas de 50 ml equipado con un agitador mecánico, un condensador y un termómetro, se introducen 0,22 g (0,93 mmoles, 1 eq. mol.) de 1-(2-feniletil)-2,2-dietoxietilamina y 0,1 g (0,46 moles, 0,5 eq. mol.) de N-acetil-(L)-fenilalanina en 3,45 g de iso-PrOH (disolución al 6%). El medio se agita durante 2 h a temperatura ambiente y después se lleva hasta 50°C, y la vuelta hasta la temperatura ambiente se lleva a cabo lentamente. La agitación se mantiene toda la noche.

El medio se filtra, y el sólido se lava con ciclohexano, y después se seca en un horno a 40°C a vacío.

El sólido se trata con una disolución acuosa de hidróxido de sodio, y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Tras la concentración de la fase orgánica, se obtienen 0,19 g de 1-(2-feniletil)-2,2-dietoxietilamina (aceite incoloro) con un exceso enantiomérico de 28% (determinado mediante HPLC quiral).

REIVINDICACIONES

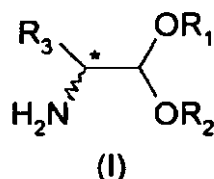
1. Procedimiento para preparar α -aminoacetales ópticamente activos de fórmula (R)-(I) o (S)-(I)



en la que:

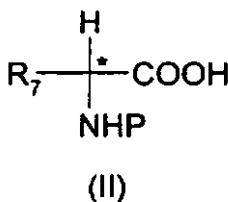
- 5 - R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de C_1 - C_6 lineal o ramificado;
- R_3 representa un grupo escogido de un grupo alquilo de C_1 - C_6 sustituido o no sustituido, lineal o ramificado; un grupo arilo de C_6 - C_{14} sustituido o no sustituido monocíclico, bicíclico o tricíclico; un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido en el que los grupos arilo y alquilo son como se definen anteriormente; un grupo cicloalquilo de C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido; y un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se definen anteriormente;
- 10 - el asterisco * significa que el átomo de C es un carbono asimétrico,

procedimiento el cual comprende la resolución de un compuesto de fórmula (I) en forma racémica o en forma de mezclas de enantiómeros



- 15 en la que R_1 , R_2 , R_3 y el asterisco * son como se definen anteriormente, con un agente de resolución, caracterizado porque dicho procedimiento comprende las etapas que consisten en:

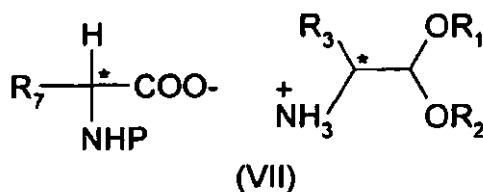
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un α -aminoácido ópticamente activo representado por la fórmula general (II)



- 20 en la que:

- R_7 representa un grupo alquilo de C_1 - C_6 lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxilo, -NHP', -C(O)NH₂, -NH-C(=NH)-NHP', -SH, -S-CH₃, -CO₂H o fenilo, en los que P' representa hidrógeno o un grupo acetilo, propionilo, formilo, tosilo, benzoilo, etoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo o 9-fluorenilmetoxycarbonilo; un grupo ciclohexilo; un grupo fenilo; un grupo bencilo o naftilo que está no sustituido o sustituido una o más veces con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo NO₂, un grupo fenilo o un grupo alcoxi de C_1 - C_3 ; un grupo piridilo; un grupo imidazolilmetilo; un grupo piridilmetilo; o un grupo tiazolilmetilo o indolilmetilo;
- 25 - P representa un grupo acetilo, propionilo, formilo, tosilo, benzoilo, etoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo o 9-fluorenilmetoxycarbonilo;
- 30 - el asterisco * significa que el átomo de C es un carbono asimétrico,

en un disolvente, para formar sales diastereoisómeras representadas por la fórmula (VII):

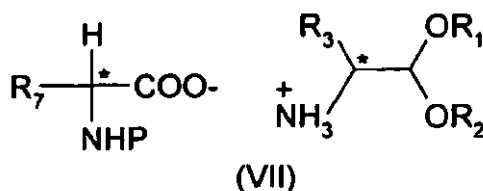


en las que R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , P y el asterisco $*$ son como se definen anteriormente,

b) separar las sales diastereoisómeras de fórmula (VII) formada en el medio, y

c) liberar el α -aminoacetal ópticamente activo de fórmula (R)-(I) o (S)-(I).

- 5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el α -aminoácido ópticamente activo se escoge de N-acetil-(L)-fenilalanina, N-acetil-(D)-fenilalanina, N-acetil-(L)-leucina, N-acetil-(D)-leucina, N-acetil-(L)-valina, N-acetil-(D)-valina, N-acetil-(L)-tirosina, N-acetil-(D)-tirosina, N-acetil-(L)-metionina, N-acetil-(D)-metionina, N-acetil-(L)-asparagina, N-acetil-(D)-asparagina, N-tosil-(L)-fenilalanina, N-tosil-(D)-fenilalanina, N-etoxycarbonil-(L)-fenilglicina y N-etoxycarbonil-(D)-fenilglicina.
- 10 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el α -aminoácido ópticamente activo se escoge de N-acetil-(L)-fenilalanina o N-acetil-(D)-fenilalanina.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se usa una relación molar de α -aminoácido ópticamente activo de entre 0,1 y 1 equivalente molar, con respecto al compuesto de fórmula (I).
- 15 5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el disolvente se escoge del grupo que comprende isopropanol, etanol, agua, acetona, metil isobutil cetona, tetrahydrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno y metil terc-butil éter, y sus mezclas.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la concentración del compuesto de fórmula (I) en la etapa a) está entre 1% y 40% en peso.
- 20 7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la temperatura de la reacción en la etapa a) está entre 0°C y 120°C.
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la separación en la etapa b) se lleva a cabo mediante precipitación de la sal diastereoisómera que es la menos soluble de las sales diastereoisómeras formada en el medio de reacción, y mediante filtración de la sal diastereoisómera precipitada del medio de reacción.
- 25 9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la etapa c) se lleva a cabo mediante tratamiento de la sal diastereoisómera separada con una disolución acuosa alcalina o ácida.
10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque, antes de liberar el α -aminoacetal ópticamente activo de fórmula (R)-(I) o (S)-(I), como se define en la reivindicación 1, las sales diastereoisómeras de fórmula (VII) obtenidas tras la etapa b) se someten a al menos una etapa de recristalización o resuspensión.
- 30 11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque comprende las etapas que consisten en:
 - recuperar, del medio de reacción, una sal diastereoisómera representada por la fórmula general (VII), como se define en la reivindicación 1, que no se separó durante la etapa b), y
 - liberar el α -aminoacetal ópticamente activo de fórmula (R)-(I) o (S)-(I).
- 35 12. Sal diastereoisómera representada por la fórmula general (VII)



en la que:

- R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado;
 - R₃ representa un grupo escogido de un grupo alquilo de C₁-C₆ sustituido o no sustituido, lineal o ramificado; un grupo arilo de C₆-C₁₄ sustituido o no sustituido monocíclico, bicíclico o tricíclico; un grupo arilalquilo sustituido o no sustituido en el que los grupos arilo y alquilo son como se definen anteriormente; un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido; y un grupo cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido en el que los grupos cicloalquilo y alquilo son como se definen anteriormente;
 - el asterisco * significa que el átomo de C es un carbono asimétrico,
 - R₇ representa un grupo alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, que está no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxilo, -NHP', -C(O)NH₂, -NH-C(=NH)-NHP', -SH, -S-CH₃, -CO₂H o fenilo, en los que P' representa hidrógeno o un grupo acetilo, propionilo, formilo, tosilo, benzoilo, etoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo o 9-fluorenilmetoxycarbonilo; un grupo ciclohexilo; un grupo fenilo; un grupo bencilo o naftilo que está no sustituido o sustituido una o más veces con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo NO₂, un grupo fenilo o un grupo alcoxi de C₁-C₃; un grupo piridilo; un grupo imidazolilmetilo; un grupo piridilmetilo; o un grupo tiazolilmetilo o indolilmetilo;
 - P representa un grupo acetilo, propionilo, formilo, tosilo, benzoilo, etoxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo o 9-fluorenilmetoxycarbonilo.
13. Sal según la reivindicación 12, caracterizada porque se escoge de los siguientes compuestos:
- N-acetil-(L)-fenilalaninato de (R)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamonio,
 - N-acetil-(D)-fenilalaninato de (S)-1-bencil-2,2-dimetoxietilamonio,
 - N-acetil-(L)-fenilalaninato de (R)-1-isobutil-2,2-dimetoxietilamonio,
 - N-acetil-(D)-fenilalaninato de (S)-1-isobutil-2,2-dimetoxietilamonio,
 - N-acetil-(L)-fenilalaninato de (S)-1-fenil-2,2-dimetoxietilamonio,
 - N-acetil-(D)-fenilalaninato de (R)-1-fenil-2,2-dimetoxietilamonio,
 - N-acetil-(L)-fenilalaninato de (R)-1-(4-metilbencil)-2,2-dimetoxietilamonio,
 - N-acetil-(D)-fenilalaninato de (S)-1-(4-metilbencil)-2,2-dimetoxietilamonio,
 - N-acetil-(L)-fenilalaninato de (S)-1-(2-feniletil)-2,2-dimetoxietilamonio, y
 - N-acetil-(D)-fenilalaninato de (R)-1-(2-feniletil)-2,2-dimetoxietilamonio.