

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 383**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/06** (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)  
**C07D 265/36** (2006.01)  
**C07C 229/18** (2006.01)  
**C07C 229/30** (2006.01)  
**C07C 227/06** (2006.01)  
**C07C 227/34** (2006.01)  
**C07C 215/16** (2006.01)  
**C07C 213/00** (2006.01)  
**C12P 13/00** (2006.01)  
**A61K 31/5383** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2000 E 10163547 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2218722**

54 Título: **Proceso para producir derivado de benzoxazina y productos intermedios para la producción del mismo**

30 Prioridad:

**08.09.1999 JP 25395899**  
**30.09.1999 JP 27801999**  
**08.08.2000 JP 2000239256**  
**08.08.2000 JP 2000239262**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.06.2013**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)**  
**3-5-1, NIHONBASHI HONCHO 3**  
**CHUO-KU TOKYO 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**SATO, KOUJI;**  
**TAKAYANAGI, YOSHIHIRO;**  
**OKANO, KATSUHIKO;**  
**NAKAYAMA, KEIJI;**  
**IMURA, AKIHIRO;**  
**ITOH, MIKIHIRO;**  
**YAGI, TSUTOMU;**  
**KOBAYASHI, YUKINARI y**  
**NAGAI, TOMOYUKI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 409 383 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

Proceso para producir derivado de benzoxazina y productos intermedios para la producción del mismo

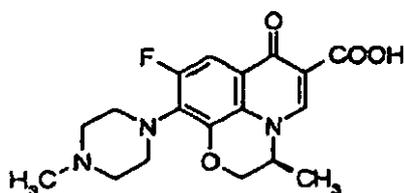
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a productos intermedios que son útiles en la producción de compuestos antibacterianos y a procesos para la producción de los mismos.

10 **Antecedentes de la técnica**

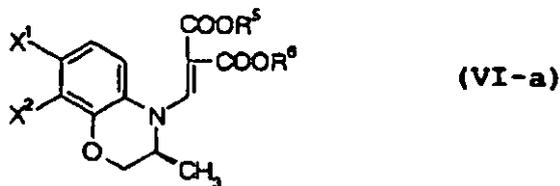
El ácido (3*S*)-(-)-9-fluoro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7*H*-pirido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazin-6-carboxílico (levofloxacin, LVFX: JP-A-62-252790, siendo el significado del término "JP-A" como se usa en la presente memoria "solicitud de patente japonesa publicada no examinada")

15



es conocido como un excelente agente antibacteriano sintético.

20 Como productos intermedios en la producción de esta levofloxacin, también son útiles los compuestos representados por la fórmula (VI-a) (denominados de aquí en adelante compuestos (VI-a); siendo esto mismo de aplicación a los compuestos representados por otras fórmulas):

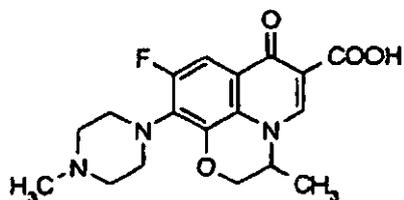


25

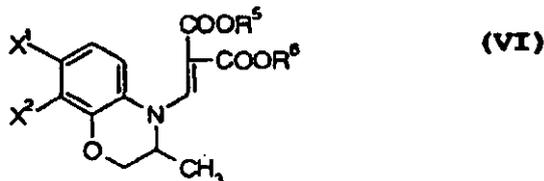
(donde cada  $X^1$  y  $X^2$  representa independientemente un átomo de halógeno).

Como productos intermedios para el ácido 9-fluoro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7*H*-pirido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazin-6-carboxílico racémico (ofloxacin, OFLX):

30



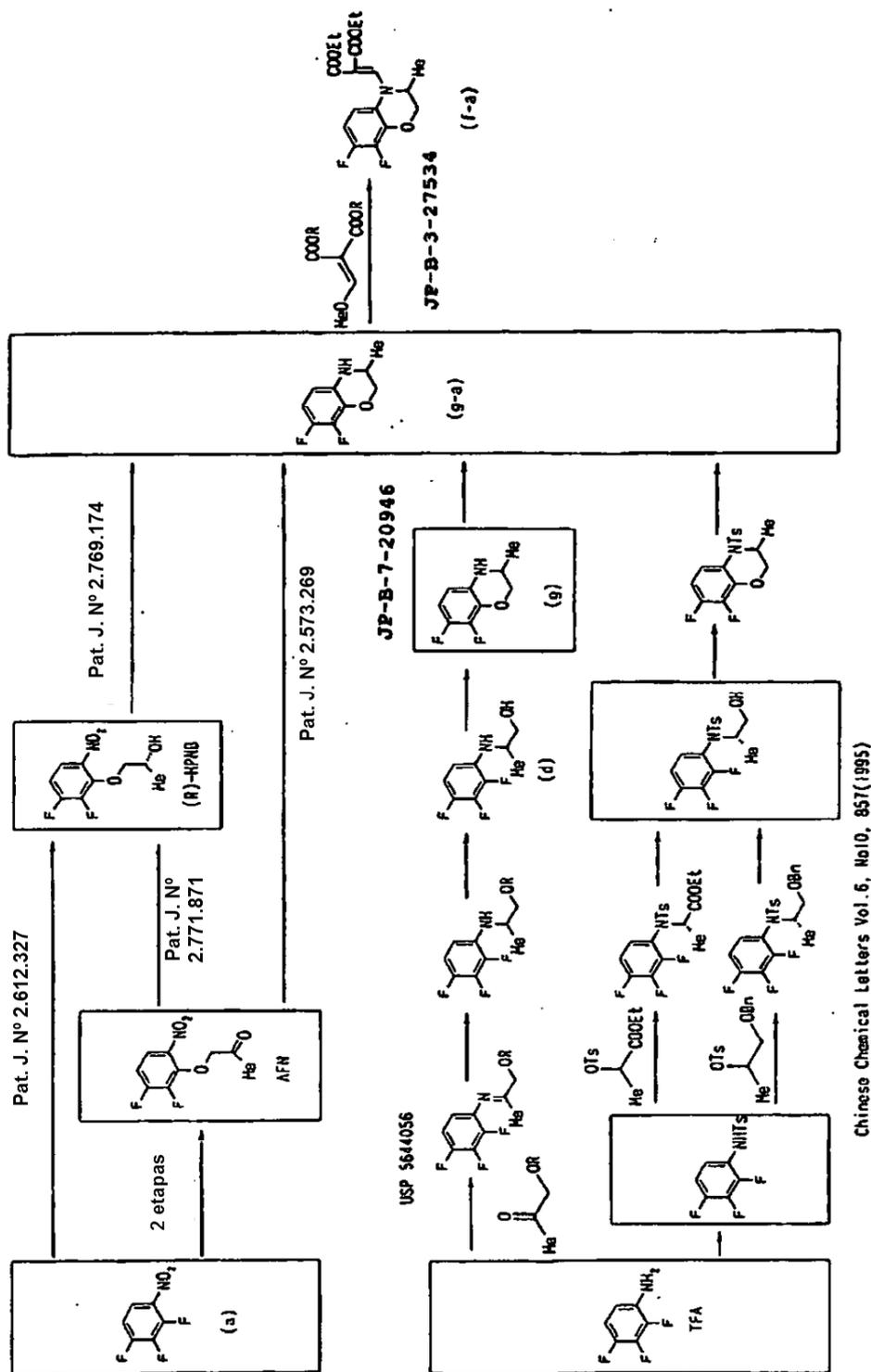
son útiles los compuestos representados por la fórmula (VI):



35

(donde cada  $X^1$  y  $X^2$  representa independientemente un átomo de halógeno; y cada  $R^5$  y  $R^6$  representa independientemente un grupo alquilo).

40 Los procesos convencionales para la producción del compuesto (VI-a) son los siguientes.



El proceso de producción publicado en la patente japonesa N° 2.612.327 mostrado en la figura anterior tiene el problema de que se produce epimerización en condiciones básicas o ácidas y, por lo tanto, se disminuye el rendimiento del (R)-NPNB ópticamente activo.

En el proceso publicado por la patente japonesa N° 2.771.871, que es un método de reducción microbiana, es problemático purificar el producto, ya que, en buena parte, las propiedades físicas del producto no son tan diferentes de las del material de partida.

Además, el proceso publicado por la patente japonesa N° 2.573.269 deja mucho que desear como un proceso industrial, ya que se usa un costoso hidruro de metal alcalino de aeiloxiboro asimétrico en el mismo como agente

reductor.

5 Por otra parte, en el método de resolución óptica publicado en el documento JP-B-7-20946 (siendo el significado del término "JP-B" como se usa en la presente memoria "publicación de patente japonesa examinada"), es necesario investigar sobre la reutilización del isómero innecesario que se forma teóricamente en una proporción del 50%.

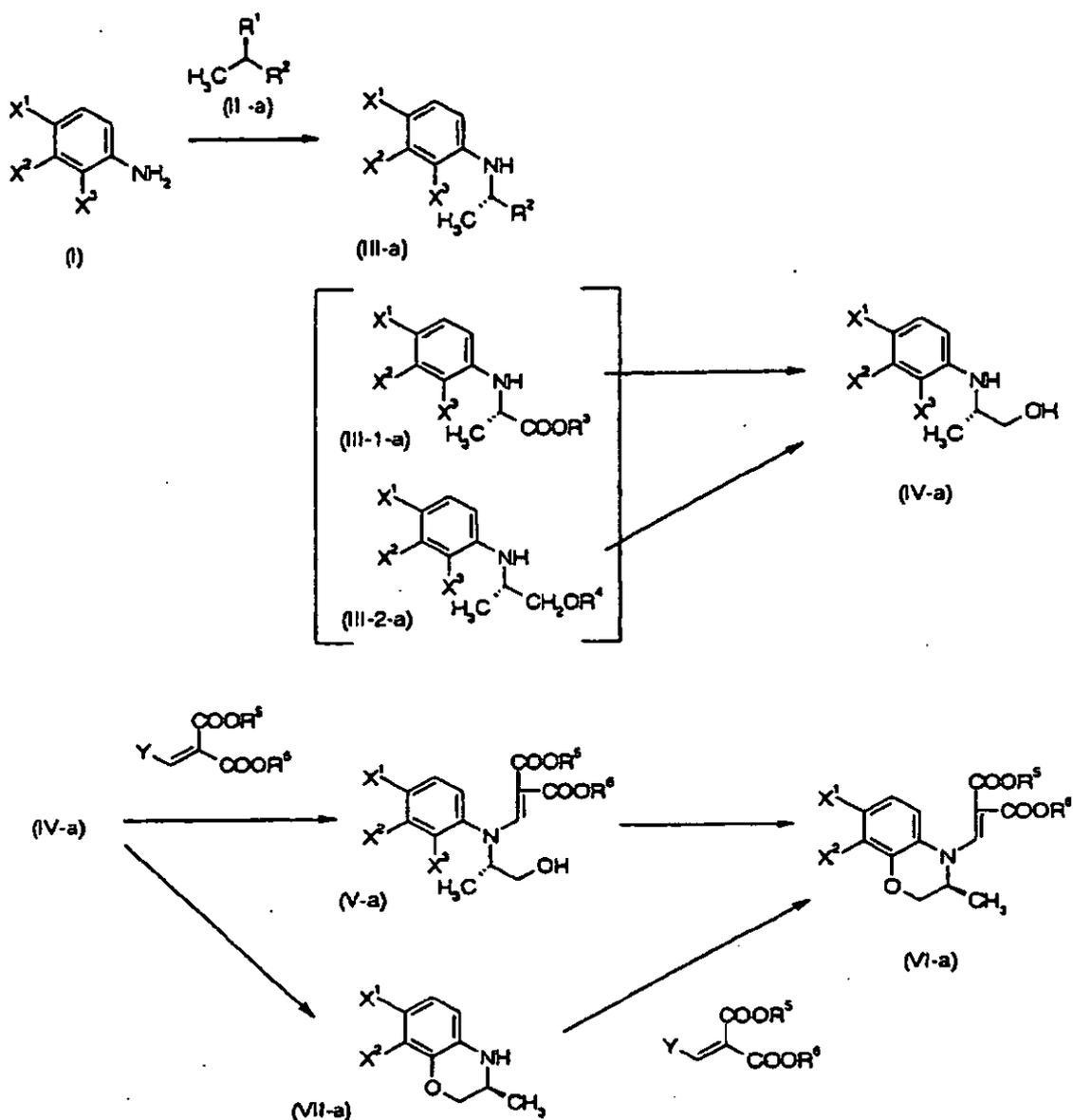
10 El proceso de producción publicado en la patente de EE.UU. N° 5.644.056 se refiere a una reacción de un racemato. Por lo tanto, para producir levofloxacin mediante este proceso, es necesario resolver ópticamente el producto obtenido, debiéndose racemizar o invertir el isómero innecesario. Además, la memoria descriptiva de esta patente no divulga ningún ejemplo experimental de compuesto ópticamente activo.

15 El proceso publicado en el documento chino (*Chinese Chemical Letters* Vol.6, N° 10, 857-860 (1995)) tiene el problema de que es necesaria una etapa adicional para la desprotección del grupo *p*-toluenosulfoniloxi usado como grupo protector.

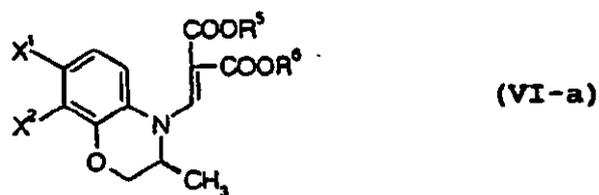
En la patente de EE.UU. N° 4.985,557, se describen métodos para producir el compuesto (VI-a) mediante la resolución óptica de un compuesto precursor que es un derivado de benzoxazina.

### 20 **Divulgación de la invención**

25 La presente invención se refiere a procesos mediante los cuales el compuesto (VI-a) importante como producto intermedio en la producción de levofloxacin se puede sintetizar económicamente en un corto período de tiempo y que son, por lo tanto, procesos de producción industrialmente favorables. Como resultado de estudios exhaustivos, los presentes inventores han descubierto que el objeto se puede lograr mediante la fabricación de un producto intermedio de levofloxacin de acuerdo con las siguientes rutas de síntesis, completándose así la presente invención. La siguiente figura muestra los procesos de acuerdo con la presente invención para producir el compuesto (VI) a partir del compuesto (I).



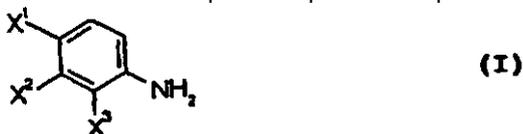
5 Por consiguiente, la presente invención proporciona procesos para producir de manera industrialmente ventajosa el compuesto representado por la fórmula (VI-a), que es un producto intermedio para producir levofloxacina de manera industrialmente ventajosa:



10 En concreto, la presente invención se refiere a los siguientes procesos.

**Proceso C:**

Un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



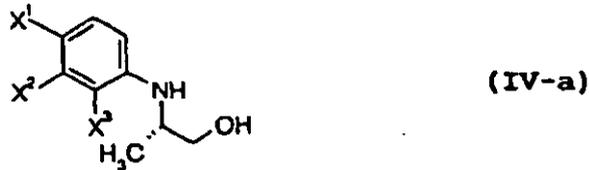
con un compuesto representado por la fórmula (II-1-a) en presencia de una base:



5 para dar un compuesto representado por la fórmula (III-1-a):



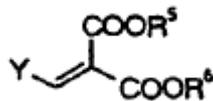
10 reducir este compuesto en un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



15 tratar este compuesto en presencia de una base para dar un compuesto representado por la fórmula (VII-a):

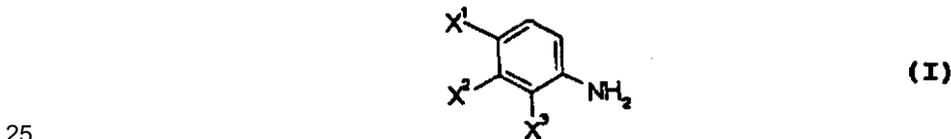


y hacer reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula:

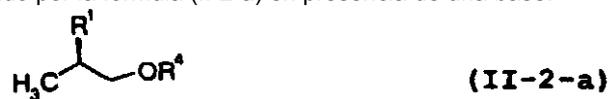


20 **Proceso D:**

Un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



25 con un compuesto representado por la fórmula (II-2-a) en presencia de una base:

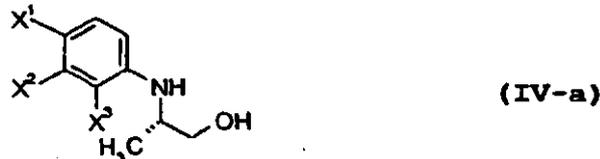


30 para dar un compuesto representado por la fórmula (III-2-a):



eliminar el grupo protector de hidroxilo (el sustituyente R<sup>4</sup>) de este compuesto para dar un compuesto representado por la fórmula (IV-a):

5

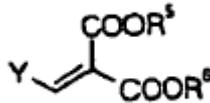


tratar este compuesto en presencia de una base para dar un compuesto representado por la fórmula (VII-a):



10

y seguidamente, hacer reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



**Proceso F:**

15

Un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



20

con un compuesto representado por la fórmula (II-1) en presencia de una base:



25

para dar un compuesto representado por la fórmula (III-1):



y seguidamente, someter este compuesto al siguiente Método 1 o 2;

30

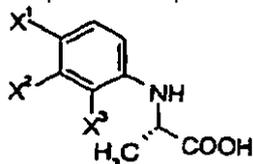
**Método 1:**

en caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) donde R<sup>3</sup> no es un átomo de hidrógeno, un método que comprende tratar este compuesto con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster o un medio de

cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo y, una vez completado este tratamiento, aislar el producto de la mezcla líquida tratada;

**Método 2:**

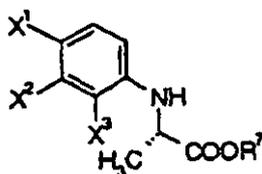
5 en caso del compuesto representado por la fórmula (III-I) donde R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un método que comprende resolver ópticamente este compuesto mediante la reacción con una base orgánica ópticamente activa; para obtener un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



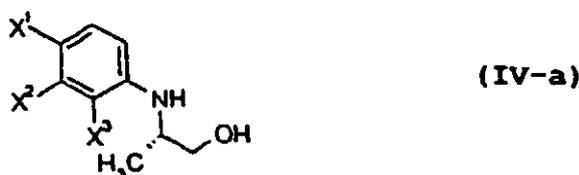
10 esterificar este compuesto en presencia de un alcohol representado por la siguiente fórmula:



15 para dar un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:



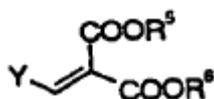
20 reducir este compuesto en un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



tratar este compuesto en presencia de una base para dar un compuesto representado por la fórmula (VII-a):

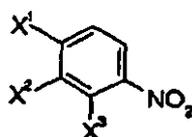


25 y seguidamente, hacer reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula:

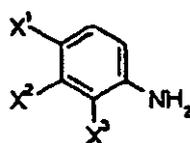


**Proceso H:**

Un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



35 o por la siguiente fórmula:

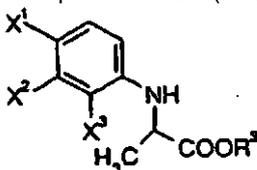


con un compuesto representado por la siguiente fórmula en presencia de un catalizador metálico en una atmósfera de gas de hidrógeno, opcionalmente en presencia de un agente deshidratante o un ácido::

5



para dar un compuesto representado por la fórmula (III-1):



(III-1)

10

y seguidamente, someter este compuesto al siguiente Método 1 o 2;

**Método 1:**

15

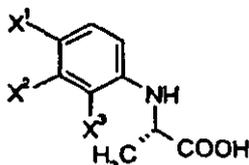
en caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) donde  $\text{R}^3$  no es un átomo de hidrógeno, un método que comprende tratar este compuesto con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo y, una vez completado este tratamiento, aislar el producto de la mezcla líquida tratada;

20

**Método 2:**

en caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) donde  $\text{R}^3$  es un átomo de hidrógeno, un método que comprende resolver ópticamente este compuesto mediante la reacción con una base orgánica ópticamente activa; para obtener un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:

25

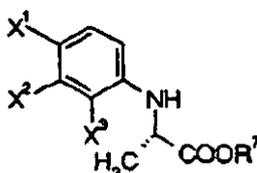


esterificar este compuesto en presencia de un alcohol representado por la siguiente fórmula:

30

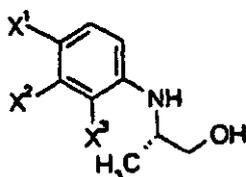


para dar un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:



35

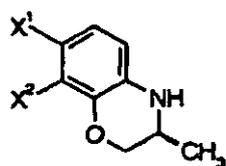
reducir el compuesto en un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



(IV-a)

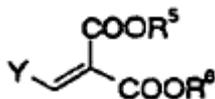
40

tratar este compuesto en presencia de una base para dar un compuesto representado por la fórmula (VII-a):



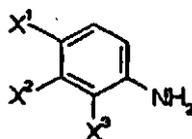
(VII-a)

y seguidamente, hacer reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



5 **Proceso J:**

Un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



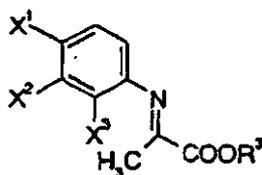
10

con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



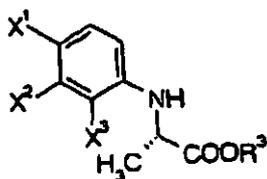
15

para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



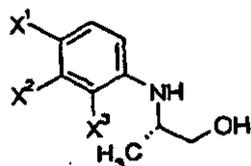
20

reducir asimétricamente este compuesto en un compuesto representado por la fórmula (III-1-a):



(III-1-a)

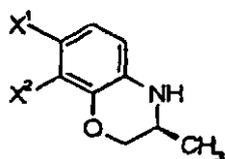
reducir este compuesto en un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



(IV-a)

25

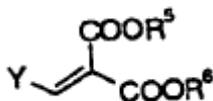
tratar este compuesto en presencia de una base para dar un compuesto representado por la fórmula (VII-a):



(VII-a)

30

y seguidamente, hacer reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



[en cada una de las fórmulas anteriores, cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa independientemente un átomo de halógeno; R<sup>1</sup> representa un grupo saliente; R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; R<sup>4</sup> representa un grupo protector de hidroxilo; cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representa independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; R<sup>7</sup> representa un grupo protector de carboxilo; e Y representa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno o un grupo dialquilamino (donde los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono); y los sustituyentes que se usarán de aquí en adelante tienen respectivamente los mismos significados definidos anteriormente].

La presente invención se refiere además a los siguientes procesos que constituyen cada uno de los Procesos que se han descrito anteriormente.

En cuanto a los procesos para producir el compuesto representado por la fórmula (III-a) en el proceso H;

un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1):



que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-0):



(donde Z representa un grupo nitro o un grupo amino; y los otros grupos son como se definen anteriormente) con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



opcionalmente, en presencia de un aceptor de ácido o un ácido, en presencia de un catalizador metálico en una atmósfera de gas de hidrógeno;

el proceso anterior para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1), donde R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno;

el proceso anterior para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1), donde R<sup>3</sup> es un grupo metilo;

el proceso anterior para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1), donde R<sup>3</sup> es un grupo etilo;

el proceso anterior para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1), donde Z es un grupo amino;

el proceso anterior para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1), donde Z es un grupo nitro;

el proceso anterior para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1), donde Z es un grupo amino y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno;

el proceso anterior para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1), donde Z es un grupo amino y R<sup>3</sup> es un grupo metilo;

el proceso anterior para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1), donde Z es un grupo amino y R<sup>3</sup> es un grupo etilo;

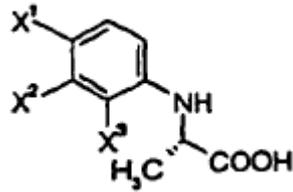
el proceso anterior para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1), donde Z es un grupo nitro y R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno;

el proceso anterior para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1), donde Z es un grupo nitro y R<sup>3</sup> es un grupo metilo; y

el proceso anterior para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1), donde Z es un grupo nitro y R<sup>3</sup> es un grupo etilo.

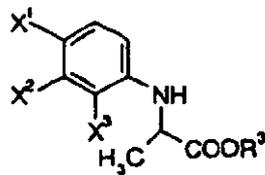
En cuanto a los procesos que implican la separación de un solo isómero óptico en los Procesos F y H;

un proceso para producir un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



que se caracteriza por tratar un compuesto de éster de entre los compuestos representados por la fórmula: (III-1):

5

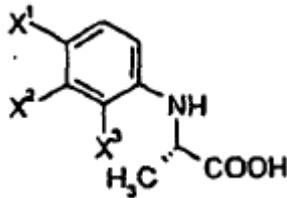


**(III-1)**

con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo, y seguidamente, aislar el producto de la mezcla líquida tratada;

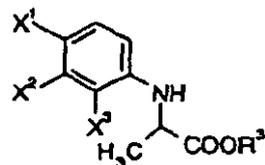
10

un proceso para producir un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



que se caracteriza por tratar un compuesto de éster de entre los compuestos representados por la fórmula (III-1):

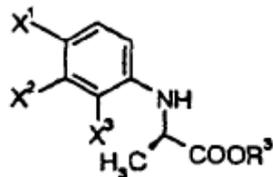
15



**(III-1)**

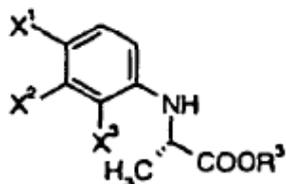
con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo, y seguidamente, retirar un compuesto representado por la fórmula (III-1-b) de la mezcla líquida tratada;

20



**(III-1-b) ;**

un proceso para producir un compuesto de éster de entre los compuestos representados por la fórmula (III-1-a):



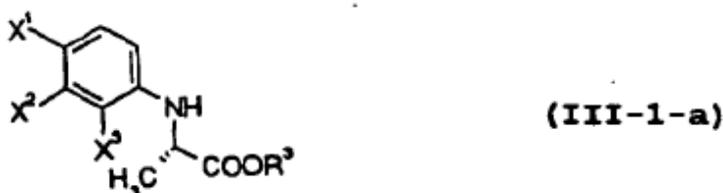
**(III-1-a)**

25

que se caracteriza por tratar un compuesto de éster de entre los compuestos representados por la fórmula (III-1):



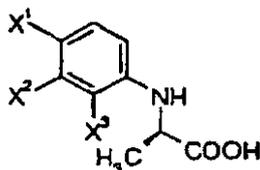
- 5 con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo, y seguidamente, aislar el producto de la mezcla líquida tratada; un proceso para producir un compuesto de éster de entre los compuestos representados por la fórmula (III-1-a):



- 10 que se caracteriza por tratar un compuesto de éster de entre los compuestos representados por la fórmula (III-1):



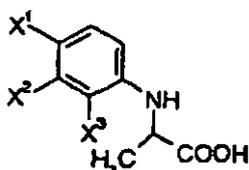
- 15 con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo, y seguidamente, retirar un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula de la mezcla líquida tratada;



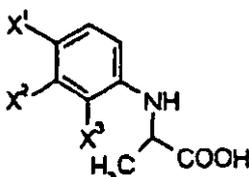
- 20 cada uno de los procesos de producción descritos anteriormente, donde R<sup>3</sup> es un grupo metilo;  
 cada uno de los procesos de producción descritos anteriormente, donde R<sup>3</sup> es un grupo etilo;  
 cada uno de los procesos de producción descritos anteriormente, donde la enzima de uso en el tratamiento es esterasa, proteasa o quimiotripsina;  
 25 cada uno de los procesos de producción descritos anteriormente, donde el microorganismo es un microorganismo seleccionado de entre bacterias pertenecientes a los géneros *Bacillus*, *Micrococcus* y *Actinomyces*.  
 cada uno de los procesos de producción descritos anteriormente, donde el microorganismo es un microorganismo seleccionado de entre hongos pertenecientes a los géneros *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Nannizia* y *Penicillium*; y  
 30 cada uno de los procesos de producción descritos anteriormente, donde el microorganismo es un microorganismo seleccionado de entre levaduras pertenecientes a los géneros *Candida*, *Saccharomyces* y *Zygoascus*.

- 35 En cuanto a los procesos que implican la separación de un solo isómero óptico en los Procesos F y H;

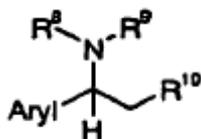
un proceso para producir un ácido 2-(2,3,4-trihalogenoanilín)propiónico compuesto de un solo isómero óptico, que se caracteriza por resolver ópticamente un compuesto representado por la siguiente fórmula:



- 5 mediante el uso de una base orgánica ópticamente activa;  
un proceso para producir un ácido 2-(2,3,4-trihalogenoanilino)propiónico compuesto de un solo isómero óptico, que se caracteriza por tratar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



- 10 con una base orgánica ópticamente activa para dar una sal diastereómera de uno de los isómeros ópticos de ácido 2-(2,3,4-trihalogenoanilino)propiónico y la base orgánica ópticamente activa y seguidamente, tratar esta sal diastereómera con un ácido; los procesos descritos anteriormente para producir un solo isómero óptico, donde la base orgánica ópticamente activa es un compuesto representado por la siguiente fórmula:

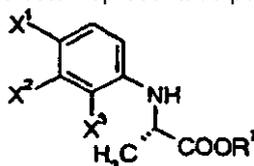


- 15 (donde arilo representa un grupo arilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y cada R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan independientemente:

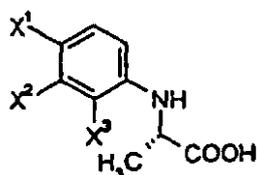
- 20 (1) un grupo fenilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano;  
(2) un grupo bencilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano;  
25 (3) un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o  
(4) un átomo de hidrógeno);

- los procesos descritos anteriormente para la producción de un solo isómero óptico, donde la base orgánica ópticamente activa es 1-feniletilamina;  
los procesos descritos anteriormente para la producción de un solo isómero óptico, donde la base orgánica ópticamente activa es 1-(p-tolil)etilamina; y  
30 los procesos descritos anteriormente para la producción de un solo isómero óptico, donde la base orgánica ópticamente activa es 1-fenil-2-(tolil)etilamina.

- 35 En cuanto a los procesos de producción que implican la separación de un solo isómero óptico en los Procesos F y H;  
un proceso para producir un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:



que se caracteriza por tratar un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:

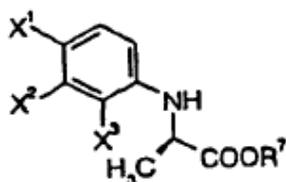


en presencia de un compuesto representado por la siguiente fórmula:

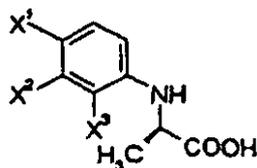
5  $R^7-OH$

y un catalizador de ácido; y

un proceso para la producción de un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:



10 que se caracteriza por tratar un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



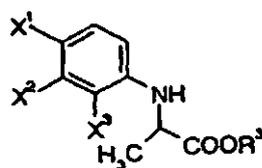
en presencia de un compuesto representado por la siguiente fórmula:

15  $R^7-OH$

y un catalizador de ácido.

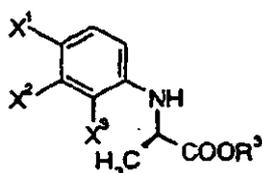
20 En cuanto a los procesos de producción que implican la separación de un solo isómero óptico en los Procesos F y H;

un proceso para producir un compuesto de éster en un racemato representado por la fórmula (III-1):



**(III-1)**

25 que se caracteriza por tratar un compuesto de éster de entre los compuestos representados por la fórmula (III-1-b):



**(III-1-b)**

30 en presencia de una base;

un proceso para producir un compuesto de éster según lo descrito anteriormente, donde la base es un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno;

35 un proceso para producir un compuesto de éster según lo descrito anteriormente, donde la base es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,8-diazabicyclo[4.3.0]undec-5-eno (DBN);

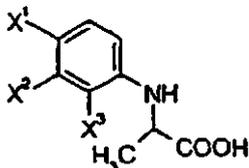
un proceso para producir un compuesto de éster según lo descrito anteriormente, donde la base es un carbonato de metal alcalino o metal alcalinotérreo; y

un proceso para producir un compuesto de éster según lo descrito anteriormente, donde la base es carbonato

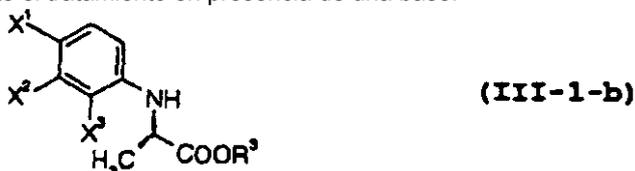
de potasio.

En cuanto a los procesos de producción que implican la separación de un solo isómero óptico en los Procesos F y H;

5 un proceso para producir un compuesto de ácido carboxílico racémico representado por la siguiente fórmula:



que se caracteriza por racemizar un compuesto de éster de entre los compuestos representados por la siguiente fórmula (III-1-b) mediante el tratamiento en presencia de una base:



10

y luego hidrolizar;

un proceso para producir un compuesto de ácido carboxílico racémico según lo descrito anteriormente, donde la base es un alcóxido de metal;

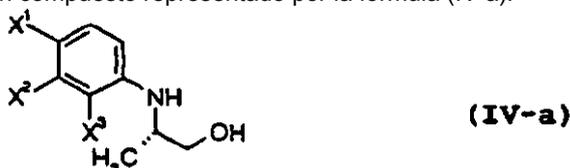
15 un proceso para producir un compuesto de ácido carboxílico racémico según lo descrito anteriormente, donde la base es *tert*-butóxido de potasio;

un proceso para producir un compuesto de ácido carboxílico racémico según lo descrito anteriormente, donde la base es un carbonato de metal alcalino o metal alcalinotérreo;

20 un proceso para producir un compuesto de ácido carboxílico racémico según lo descrito anteriormente, donde la base es carbonato de potasio.

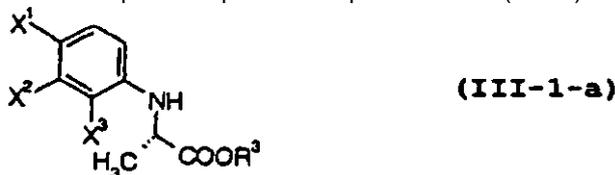
En cuanto a las etapas de reducción de un compuesto de éster en los Procedimientos C, F, H y J;

un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a):

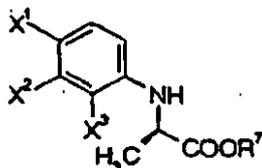


25

que se caracteriza por tratar un compuesto representado por la fórmula (III-1-a):



30 o un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en un disolvente aprótico con un compuesto de borohidruro de metal y un alcohol;

35 un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde el compuesto representado por la fórmula (III-1-a) es un compuesto de éster;

un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde cada R³ y R⁷ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde cada R³ y R⁷ es un grupo metilo;

un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde cada  $R^3$  y  $R^7$  es un grupo etilo;

cada proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde el disolvente aprótico es un disolvente seleccionado de entre los compuestos del grupo que consiste en

5 hidrocarburos aromáticos, alcanos, cicloalcanos, éteres, hidrocarburos halogenados y ésteres de ácido acético;

cada proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde el disolvente aprótico es un hidrocarburo aromático;

cada proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde el disolvente aprótico es un alcano;

10 cada proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde el disolvente aprótico es un cicloalcano;

cada proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde el disolvente aprótico es un éter;

15 cada proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde el disolvente aprótico es un hidrocarburo halogenado;

cada proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde el disolvente aprótico es un éster de ácido acético;

cada proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde el alcohol es un alcohol primario;

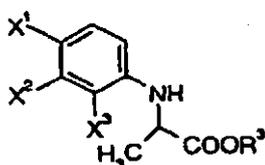
20 cada proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde el alcohol primario es metanol;

cada proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde el compuesto de borohidruro de metal es borohidruro de sodio; y

25 cada proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, donde cada  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es un átomo de flúor.

Por otra parte, la presente invención se refiere a los siguientes compuestos relativos a los procesos y las etapas anteriores.

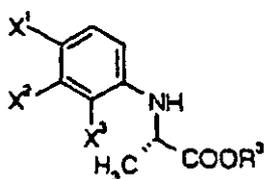
30 Los compuestos representados por la fórmula: (III-1):



(III-1)

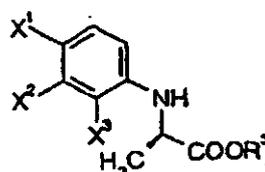
35 (donde cada  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representa independientemente un átomo de halógeno; y cada  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo);

compuestos representados por la fórmula (III-1-a):



(III-1-a)

40 (donde cada  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representa independientemente un átomo de halógeno; y  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo);  
compuestos representados por la fórmula (III-1-b):

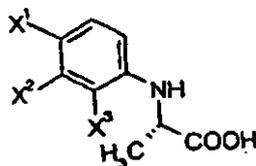


(III-1-b)

45 (donde cada  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representa independientemente un átomo de halógeno; y  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo);  
cada uno de los compuestos de fórmula (III-1), (III-1-a) o (III-1-b), donde  $R^3$  es un átomo de hidrógeno;

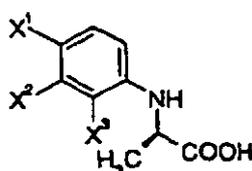
50 cada uno de los compuestos de fórmula (III-1), (III-1-a) o (III-1-b), donde  $R^3$  es un grupo metilo;

cada uno de los compuestos de fórmula (III-1), (III-1-a) o (III-1-b), donde R<sup>3</sup> es un grupo etilo;  
 cada uno de los compuestos de fórmula (XXI-1), (III-1-a) o (III-1-b), donde cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es un átomo de flúor;  
 sales de compuestos de ácido carboxílico representadas por la siguiente fórmula:



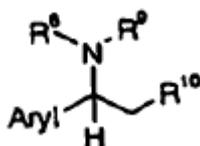
5

con una base orgánica ópticamente activa;  
 sales de compuestos representados por la siguiente fórmula:



10

con una base orgánica ópticamente activa;  
 las sales anteriormente descritas, donde la base orgánica ópticamente activa es un compuesto representado por la siguiente fórmula:



15

(donde arilo representa un grupo arilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y cada R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representa independientemente:

20

(1) un grupo fenilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano;

25

(2) un grupo bencilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano;

(3) un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o

(4) un átomo de hidrógeno);

30

las sales anteriormente descritas, donde la base orgánica ópticamente activa es 1-feniletilamina;

las sales anteriormente descritas, donde la 1-feniletilamina es (R)-(+)-1-feniletilamina;

las sales anteriormente descritas, donde la base orgánica ópticamente activa es 1-(p-tolil)etilamina;

las sales anteriormente descritas, donde la 1-(p-tolil)etilamina es (R)-(+)-1-(p-tolil)etilamina;

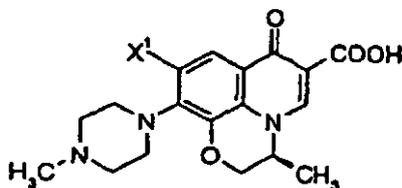
35

las sales anteriormente descritas, donde la base orgánica ópticamente activa es 1-fenil-2-(p-tolil)etilamina;

las sales anteriormente descritas, donde la 1-fenil-2-(p-tolil)etilamina es (S)-(+)-1-fenil-2-(p-tolil)etilamina;

cada una de las sales anteriormente descritas, donde cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es un átomo de flúor.

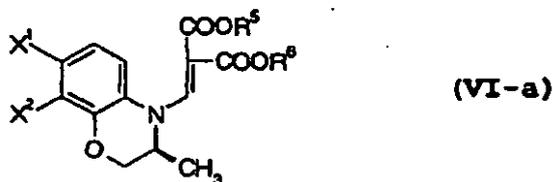
La presente invención se refiere además a un proceso para producir el compuesto (levofloxacin) representado por la siguiente fórmula:



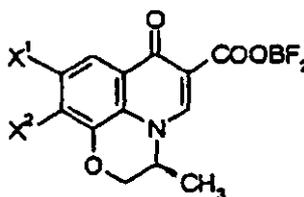
40

con el uso de un compuesto representado por la fórmula (VI-a), que ha sido producido mediante cada uno de los procesos y cada uno de los compuestos según lo descrito anteriormente, que se caracteriza por incluir las siguientes etapas de preparación de un compuesto representado por la fórmula (VI-a) mediante cualquiera de los Procesos C,

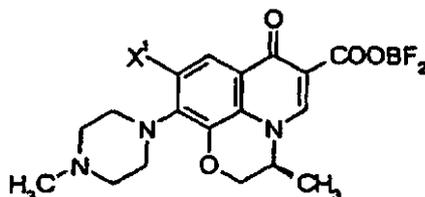
D, F, H y J:



- 5 el tratamiento de este compuesto con un compuesto de trifluoruro de boro para convertirlo de este modo en un compuesto de quelato de boro representado por la siguiente fórmula:



- 10 la reacción de este compuesto con 4-metilpiperazina para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



y seguidamente la separación mediante escisión del quelato de boro de este compuesto.

- 15 La presente invención se refiere además a los siguientes procesos de producción:

- un proceso para producir levofloxacina según lo descrito anteriormente, donde el Proceso C se usa como el proceso para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a);
- 20 un proceso para producir levofloxacina según lo descrito anteriormente, donde el Proceso D se usa como el proceso para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a);
- un proceso para producir levofloxacina según lo descrito anteriormente, donde el Proceso F se usa como el proceso para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a);
- un proceso para producir levofloxacina según lo descrito anteriormente, donde el Proceso H se usa como el proceso para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a);
- 25 un proceso para producir levofloxacina según lo descrito anteriormente, donde el Proceso J se usa como el proceso para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a);
- un proceso para producir levofloxacina según lo descrito anteriormente, donde cada X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son un átomo de flúor;
- 30 un proceso para producir levofloxacina según lo descrito anteriormente, donde el compuesto de trifluoruro de boro es un compuesto de trifluoruro de boro y un compuesto de éter;
- un proceso para producir levofloxacina según lo descrito anteriormente, donde el compuesto de trifluoruro de boro es un complejo de compuesto de trifluoruro de boro y éter dietílico o un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano;
- 35 un proceso para producir levofloxacina según lo descrito anteriormente, donde la reacción con 4-metilpiperazina es una reacción llevada a cabo en presencia de una trialkilamina;
- un proceso para producir levofloxacina según lo descrito anteriormente, donde la trialkilamina es trietilamina o tirbutilamina.

- 40 A continuación, se ilustrará la presente invención con mayor detalle. En primer lugar, se describirán los sustituyentes usados en la presente descripción.

Cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa independientemente un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de flúor.

- 45 R<sup>1</sup> representa un grupo saliente. Como grupo saliente, cabe citar átomos de halógeno, grupos alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituidos y grupos arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido.

Como ejemplos de los grupos alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituidos, cabe citar grupo metanosulfoniloxi, grupo

etanosulfoniloxi, grupo propanesulfoniloxi, grupo butanosulfoniloxi, grupo isobutanosulfoniloxi, grupo *t*-butanosulfoniloxi y grupo trifluorometanosulfoniloxi.

5 Como ejemplos de los grupos arilsulfoniloxi opcionalmente sustituidos, cabe citar grupo bencenosulfoniloxi, grupo *p*-toluenosulfoniloxi, grupo *m*-toluenosulfoniloxi, grupo *p*-nitrobencenosulfoniloxi, grupo *m*-nitrobencenosulfoniloxi, grupo *p*-metoxibencenosulfoniloxi, grupo *p*-clorobencenosulfoniloxi, grupo *m*-clorobencenosulfoniloxi, grupo 2,4-dimetilbencenosulfoniloxi y grupo 3,5-dinitrobencenosulfoniloxi.

10 Como grupo saliente, se prefieren grupos sulfoniloxi sustituidos y átomos de halógeno, prefiriéndose también el grupo trifluorometanosulfoniloxi, grupo metanosulfoniloxi, grupo *p*-toluenosulfoniloxi y átomo de cloro.

R<sup>1</sup> representa -COOR<sup>3</sup> o -CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>.

15 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo.

El grupo carboxilo puede ser uno de los usados normalmente en la técnica. Los ejemplos particulares de los mismos incluyen grupos aralquilo, grupos alquilo, etc.

20 La expresión "grupos aralquilo" significa grupos compuestos de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo arilo. Los ejemplos particulares de los mismos incluyen grupo bencilo y grupo naftilmetilo.

El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos particulares de los mismos incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo y grupo ciclohexilo.

25 Como R<sup>3</sup>, se prefieren los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, siendo particularmente preferidos grupo metilo, grupo etilo y grupo isopropilo.

30 R<sup>4</sup> representa un grupo protector de hidroxilo. Como grupo protector de hidroxilo, cabe citar grupos alquilo opcionalmente sustituidos, grupos arilo opcionalmente sustituidos, grupos aralquilo opcionalmente sustituidos y grupos acilo opcionalmente sustituidos.

Como los grupos alquilo opcionalmente sustituidos, cabe citar grupo metoximetilo y grupo metoxietilo.

35 Como los grupos arilo opcionalmente sustituidos, cabe citar grupo fenilo, grupo dimetoxifenilo y grupo *p*-metoxifenilo.

Como los grupos aralquilo opcionalmente sustituidos, cabe citar grupo  $\alpha$ -feniletilo, grupo bencilo, grupo tritilo y grupo tolilo.

40 Como los grupos acilo opcionalmente sustituidos, cabe citar grupo acetilo, grupo metoxiacetilo, grupo trifluoroacetilo, grupo cloroacetilo, grupo pivaloilo, grupo formilo, grupo benzoilo, grupo *p*-metoxibencilo y grupo *p*-nitrobenzoilo.

45 Como R<sup>4</sup>, se prefieren los grupos acilo opcionalmente sustituidos, siendo particularmente preferido el grupo *p*-nitrobenzoilo.

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representan independientemente un grupo alquilo, siendo el grupo metilo y el grupo etilo los grupos preferidos para ello.

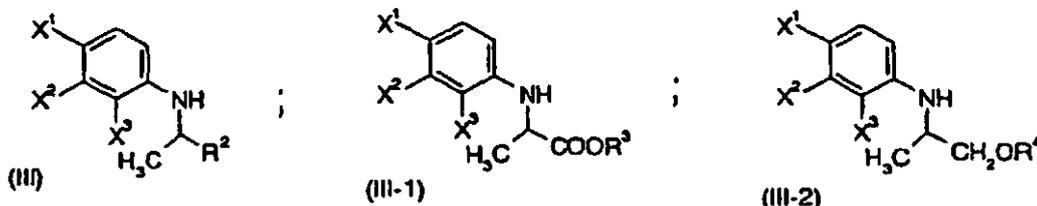
50 R<sup>7</sup> representa un grupo protector de carboxilo que puede ser el mismo que los grupos citados anteriormente en relación con R<sup>3</sup>.

55 Y representa un grupo alcoxi, un átomo de halógeno o un grupo dialquilamino (donde los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes (siendo preferentemente iguales) y cada uno tiene de 1 a 6 átomos de carbono). Entre todos, se prefieren los grupos alcoxi. Los grupos alcoxi pueden ser grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, prefiriéndose un grupo metoxi y el grupo etoxi para ello.

60 En el esquema de reacción anterior, se presenta exclusivamente un proceso para producir uno de los isómeros. Sin embargo, el otro isómero se puede sintetizar de manera similar usando el compuesto que tiene la configuración opuesta al compuesto (II-a). Con el uso del compuesto racémico (II), también es posible obtener el compuesto (VI) en forma de un racemato.

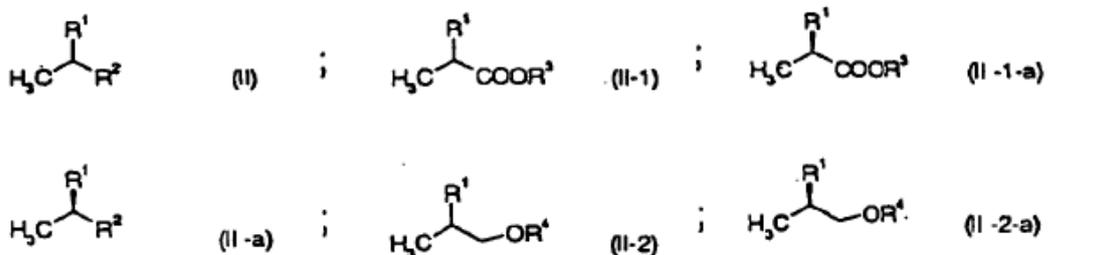
A continuación, se ilustrará detalladamente cada etapa de la presente invención.

Etapa del compuesto (I) al compuesto (III)



- 5 El compuesto (III) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (I) con el compuesto (II) en presencia de una base. Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente.

El compuesto (II) se produce bien como el compuesto (II-1) o el compuesto (II-2) en función de la definición del sustituyente  $R^2$ . En el compuesto (II), un compuesto ópticamente activo es útil en la producción de LVFX. Más concretamente, en la producción de LVFX, se necesita uno de los isómeros, es decir, el compuesto (II-a). Lo mismo se aplica al compuesto (II-1) y el compuesto (II-2). Es decir, el compuesto (II-1-a) y el compuesto (II-2-a) son necesarios en la producción de LVFX. Estos compuestos están representados por las siguientes fórmulas:



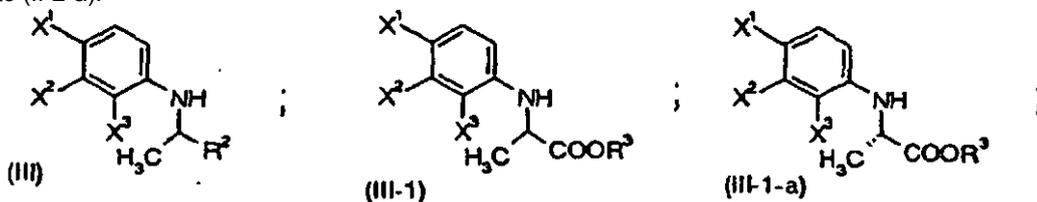
- 15 El compuesto (II) se puede producir mediante diversos métodos. Se puede obtener mediante la conversión de un compuesto de éster de ácido láctico.

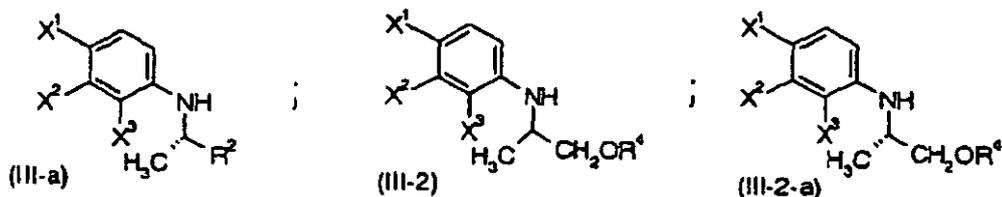
Por ejemplo, el compuesto (II-1-a) se puede obtener mediante la conversión del grupo hidroxilo de un compuesto de éster de ácido D-láctico en un grupo capaz de salir. Es decir, el grupo hidroxilo se puede convertir en grupo acetoxi o grupo trifluoroacetoxi mediante el tratamiento del compuesto con anhídrido acético o anhídrido trifluoroacético, respectivamente; o en un grupo sulfoniloxi sustituido tal como un grupo trifluorometanosulfoniloxi, grupo metanosulfoniloxi o un grupo *p*-toluenosulfoniloxi haciendo reaccionar el compuesto, respectivamente, con cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de *p*-toluenosulfonilo o anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base.

El compuesto (II-2-a) se obtiene mediante la protección del grupo hidroxilo del compuesto de éster de ácido D-láctico, a continuación, la reducción del resto de éster de carboxilo en el grupo hidroximetilo, protegiendo el grupo hidroxilo obtenido de este modo, la eliminación del grupo protector del grupo hidroxilo que se ha protegido preliminarmente para restablecer así el grupo hidroxilo, y seguidamente la conversión en un grupo saliente mediante el mismo método que se ha descrito anteriormente.

Alternativamente, el compuesto (II-2) se puede obtener a partir de 1,2-propanodiol. Es decir, primero se protege el grupo hidroxilo terminal usando la diferencia de reactividad entre los grupos hidroxilo primarios y secundarios. A continuación, el grupo hidroxilo restante se convierte en un grupo saliente. En caso de usarse propanodiol ópticamente activo, se puede obtener el compuesto (II-2-a).

El compuesto (III) se puede obtener a partir del compuesto (I) y el compuesto (II). El compuesto (III-a) se obtiene mediante la reacción con el compuesto (II-a); el compuesto (III-1) se obtiene mediante la reacción con el compuesto (II-1); el compuesto (III-2) se obtiene mediante la reacción con el compuesto (II-2); el compuesto (III-1-a) se obtiene mediante la reacción con el compuesto (II-1-a); y el compuesto (III-2-a) se obtiene mediante la reacción con el compuesto (II-2-a).





La reacción del compuesto (I) con el compuesto (II-1) o el compuesto (II-2) se puede realizar casi en las mismas condiciones. A continuación, se describirán estas reacciones.

5

El compuesto (II) se puede usar en una cantidad de 1 a 2 veces (por mol), preferentemente de 1,0 a 1,1 veces como mucho en función del número molar del compuesto (I).

10

Como base, se puede usar bien una base inorgánica o una base orgánica. Los ejemplos de base inorgánica incluyen carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; y haluros de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como fluoruro de potasio, fluoruro de cesio y yoduro de potasio.

15

Los ejemplos de base orgánica incluyen trialkilaminas tales como trietilamina y etilidipropilamina, derivados de *N,N*-dialquilanilina que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como *N,N*-dimetilaniilina y *N,N*-dietilaniilina; y derivados de piridina opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tales como piridina y 2,6-lutidina.

20

En el caso de que  $R^1$  sea un grupo trifluorometanosulfonilo, es preferible llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica, incluso más preferentemente de 2,6-lutidina. En el caso de que  $R^1$  sea un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo o un grupo *p*-toluenosulfonilo, es preferible llevar a cabo la reacción en presencia de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, incluso más preferentemente, de carbonato de potasio.

25

La base se puede usar en una cantidad de 1 a 3 veces (por mol), preferentemente de 1,1 a 2 veces como mucho en función del número molar del compuesto (I).

30

Como disolvente, se puede usar cualquier disolvente que no ejerza ningún efecto sobre la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; disolventes de éter tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; disolventes cetónicos tales como acetona y metiletilcetona; disolventes de amida tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y *N,N*-dimetilacetamida (DMAc); disolventes de hidrocarburo halogenado tales como diclorometano y cloroformo; disolventes de éster tales como acetato de metilo y acetato de etilo; y disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol e isopropanol (IPA).

35

En el caso de que  $R^1$  sea un grupo trifluorometanosulfonilo, es preferible usar diclorometano, cloroformo, etc. En el caso de que  $R^1$  sea un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo o un grupo *p*-toluenosulfonilo, es preferible usar *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, acetona, diclorometano.

40

El disolvente se puede usar en una cantidad de 5 veces o superior, preferentemente de 10 a 15 veces como mucho en función del compuesto (I). (El uso de 1 ml de un disolvente por gramo de compuesto (I) se conoce como una cantidad de 1 vez).

45

En el caso de que  $R^1$  sea un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo o un grupo *p*-toluenosulfonilo, se puede elevar el rendimiento mediante el uso de un aditivo. Los ejemplos de aditivos incluyen catalizadores de transferencia de fase, tamices moleculares.

50

Los ejemplos de los catalizadores de transferencia de fase incluyen sales de amonio cuaternario tales como cloruro de tetra(hexil normal)amonio y yoduro de tetra(hexil normal)amonio; y éteres corona tales como 18-corona-6,15-corona-5.

55

Como aditivo, se prefiere un catalizador de transferencia de fase. Entre todos, se prefiere una sal de amonio cuaternario lipófila.

60

El aditivo se puede usar en una cantidad del 1 al 100%, preferentemente del 5 al 30% en función del número molar del compuesto (I).

En caso de hacer reaccionar el compuesto (II-1), la temperatura de reacción no está particularmente restringida siempre y cuando no supere el punto de ebullición del disolvente usado. Por lo general, varía de -5 °C a 50 °C, preferentemente de -5 °C a la temperatura ambiente. En caso de hacer reaccionar el compuesto (II-2), la temperatura de reacción normalmente varía de -78 °C a 50 °C, preferentemente de -50 °C a 0 °C, y más preferentemente de -50 °C a -30 °C.

Aunque el tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, la reacción se completa generalmente en aproximadamente 30 minutos a 5 días.

5 En caso de que el producto sea el compuesto (III-1), el producto se puede usar como tal en la siguiente etapa sin aislamiento. Es decir, las etapas que parten del compuesto (I) para obtener el compuesto (IV) se pueden realizar de manera continua.

10 En la etapa de producción del compuesto (IV) a partir del compuesto (III), es necesario seleccionar un método diferente en función del compuesto (III), es decir, bien el compuesto (III-1) o el compuesto (III-2).

El compuesto (III) también se puede producir mediante el siguiente método.

El compuesto (III-1) se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto (I-0):



15 (donde cada  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representa independientemente un átomo de halógeno; y Z representa un grupo amino o un grupo nitro); con ácido pirúvico (el ácido o un éster):

20  $\text{CH}_3\text{COCOOR}^3$

(donde  $\text{R}^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo); en un disolvente en presencia de un catalizador metálico en una atmósfera de gas hidrógeno.

25 El catalizador metálico de uso en este proceso de producción no se restringe a uno en particular, siempre y cuando se pueda usar en una reacción de hidrogenación catalítica. Entre dichos catalizadores, se prefiere el carbono sobre paladio, níquel Raney y cobalto Raney.

30 En esta reacción, se puede añadir un agente deshidratante para promover la reacción. El agente deshidratante no se restringe a uno en particular, siempre y cuando no ejerza ningún efecto sobre la reacción. Por ejemplo, se puede hacer uso de sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, un tamiz molecular. Entre estos agentes deshidratantes, se prefieren el sulfato de magnesio anhidro y el sulfato de sodio anhidro.

35 La reacción entre el compuesto (I-0) y el ácido pirúvico se puede realizar más convenientemente mediante la adición de una cantidad catalítica de un ácido y llevando a cabo la reacción de hidrogenación a presión elevada. El ácido por añadir puede ser bien un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Los ejemplos de los mismos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como compuestos de ácidos carboxílicos sustituidos y compuestos de ácidos sulfónicos sustituidos. Los ejemplos de ácidos carboxílicos sustituidos incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido fumárico. Los ejemplos del ácido sulfínico sustituido incluyen ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido benenosulfónico y ácido toluenosulfónico. Como el ácido inorgánico que se va a añadir, se prefieren el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico.

45 Como el ácido que se va a añadir, se puede usar un ácido tal como los descritos anteriormente. Como alternativa, también es posible seleccionar el propio ácido pirúvico ( $\text{CH}_3\text{COCOOR}^3$ ) como el derivado de ácido pirúvico usado como reactivo, con lo que el ácido pirúvico sirve tanto como reactivo como ácido para promover la reacción.

50 El ácido se puede añadir en una cantidad catalítica. En caso de usarse un ácido distinto del ácido pirúvico, se puede añadir en una cantidad del 1 al 30% (por mol) en base al número molar del compuesto (I-0). En caso de usarse el propio ácido pirúvico como promotor de la reacción, se puede añadir en una cantidad equimolar al número molar del compuesto (I-0). Sin embargo, se puede lograr un efecto de potenciación de la reacción mediante su adición adicional en un pequeño exceso. Para lograr el efecto catalizador, el ácido pirúvico se puede añadir en una cantidad del aproximadamente 1 al 5% por mol.

55 Como disolvente, se puede usar sin restricción cualquier disolvente que no ejerza ningún efecto sobre la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; disolventes de éter tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes de hidrocarburo halogenado tales como diclorometano y cloroformo; disolventes de amida tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida; dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, ésteres de ácido acético, agua. También es posible usar mezclas de estos disolventes.

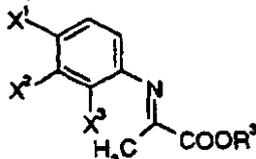
60 Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes alcohólicos, prefiriéndose el metanol, etanol e isopropanol.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del disolvente usado, normalmente varía de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

El tiempo de reacción varía de 1 a 24 horas. Por lo general, la reacción se completa en 1 a 16 horas.

5 Este proceso se lleva a cabo bajo una atmósfera de gas de hidrógeno. La presión del gas de hidrógeno puede variar normalmente de 0,1 a 10 MPa, preferentemente de 0,1 a 5 MPa.

10 En caso de que esta reacción se lleve a cabo mediante el uso de un derivado de nitrobenzoceno ( $Z = \text{NO}_2$ ), primero se reduce el grupo nitro en un grupo amino (un derivado de anilina). A continuación, este grupo amino reacciona con el grupo carbonilo en ácido pirúvico, dando un compuesto de imina:



15 A continuación, el grupo imino de este compuesto de imina se hidrogena en un grupo amino. (En la presente memoria, solo se presenta uno de los isómeros geométricos del compuesto de imina). Por lo tanto, no hace falta decir que se puede usar un compuesto de anilina que tenga un grupo nitro reducido como material de partida en esta reacción. Este compuesto de imina se obtiene bien como uno de los isómeros geométricos o como una mezcla de los isómeros. Cualquiera de los casos es aplicable a la reducción asimétrica.

20 Mediante el proceso de producción de la reacción del compuesto (I-0) con un compuesto de ácido pirúvico en condiciones reductoras, el compuesto (III-1) se obtiene generalmente como un racemato. Para obtener el compuesto ópticamente activo (III-1-a), el compuesto de imina formado mediante la reacción del compuesto (I-0) con el compuesto de ácido pirúvico se reduce en condiciones asimétricamente reductoras.

25 La reacción de reducción asimétrica de la imina se puede lograr mediante el uso de las siguientes condiciones de reacción:

(1) reacciones de reducción con el uso de boro y un compuesto de aluminio, publicadas en K. Yamada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 265 (1983); S. Ituno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60, 395 (1987); S. Ituno, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1859 (1990); B. T. Cho, *Tetrahedron Asymmetry*, 3, 1583 (1992); T. Sakai, *Synlett.*, 753 (1995); M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, 36, 8607 (1995); C. Bolm, *Synlett.*, 655 (1994); J. M. Brunel, *Synlett.*, 177 (1996); R. O. Hutchins, *J. Org. Chem.*, 52, 704 (1987);

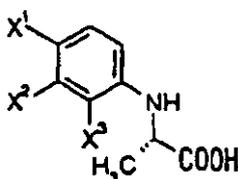
(2) reacciones de hidrosilación, publicadas en N. Langlois, *Tetrahedron Lett.*, 4865 (1973); H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.*, 90, 353 (1975); X. Verdaguer, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 6784 (1996);

(3) reacciones de hidrogenación catalítica, publicadas en los siguientes documentos ("Rh catalyst": A. Levi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 6 (1975); S. Vastag, *J. Mol. Catal.*, 22, 283 (1984); G.-K. Kang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1466 (1988); W. R. Cullen, *J. Mol. Catal.*, 62, 243 (1990); A. G. Becalski, *Inorg. Chem.*, 30, 5002 (1991); J. Bakos, *J. Organomet. Chem.*, 279, 23 (1985); J. Bakos, *J. Organomet. Chem.*, 370, 263 (1989); J. Bakos, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1684 (1991); C. Lensink, *Tetrahedron Asymmetry*, 3, 235 (1992); C. Lensink, *Tetrahedron Asymmetry*, 4, 215 (1993); J. M. Buriak, *Organometallics*, 15, 3161 (1996); M. J. Murk, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 6266 (1992); M. J. Burk, *Tetrahedron*, 50, 4399 (1994); "Ir catalyst": F. Spindler, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 29, 558 (1990); A. Togni, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 35, 1475 (1996); T. Morimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 1951 (1994); T. Morimoto, *Tetrahedron Asymmetry*, 6, 2661 (1995); T. Morimoro, *Synlett.*, 748 (1995); K. Tani, *Chem. Lett.*, 955 (1995); K. Satoh, *Tetrahedron Asymmetry*, 9, 2657 (1998); Y. Ng C. Chan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 869 (1990); Y. Ng C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 9400 (1990); R. Sablong, *Tetrahedron Lett.*, 37, 4937 (1996); "Ti catalyst": C. A. Willoughby, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 7562 (1992); C. A. Willoughby, *J. Org. Chem.*, 58, 7627 (1993); C. A. Willoughby, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 8952 (1994); C. A. Willoughby, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 11703 (1994) "Ru catalyst": C. Botteghi, *Chimia*, 29, 256 (1975); W. Oppolzer, *Tetrahedron Lett.*, 31, 4117 (1990); D. E. Fogg, *Inorg. Chim. Acta.*, 222, 85 (1984); y

(4) reacciones de reducción mediante transferencia de hidrógeno, publicadas en S. Hashiguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 7562 (1995); A. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 2521 (1996); N. Uematsu, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 4916 (1996).

45 En los compuestos ópticamente activos (III-1-a), se puede obtener un compuesto de ácido carboxílico (véase la siguiente fórmula estructural):

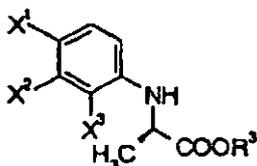
55



5 mediante el tratamiento de un compuesto de éster del correspondiente compuesto con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo.

10 Para llevar a cabo la hidrólisis asimétrica del éster, se suspende el compuesto de éster (racemato) del compuesto (III-1) en un tampón apropiado y, a continuación, se añade una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo, seguido de agitación. Los ejemplos de enzima incluyen preparaciones de enzimas comercializadas procedentes de microorganismos, animales y plantas. Se puede hacer uso de diversas esterasas, proteasas o quimiotripsinas. Como microorganismo, se puede hacer uso de las bacterias pertenecientes a los géneros *Bacillus*, *Micrococcus* y *Actinomyces*; hongos pertenecientes a los géneros *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Nannizia* y *Penicillium*; y levaduras pertenecientes a los géneros *Candida*, *Saccharomyces* y *Zygoascus*.

15 Mediante el tratamiento con la enzima, células microbianas, anteriormente descritas, se hidroliza el resto de éster de uno de los isómeros (enantiómeros) del compuesto (III-1), dando un ácido carboxílico. Además, este producto se convierte en una sal de ácido carboxílico y, de este modo, se disuelve en el licor de tratamiento. En este momento, se extrae el licor de tratamiento con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, cloroformo, éter diisopropílico (IPE) o éter metil-*t*-butílico. Por lo tanto, se puede aislar y recoger un compuesto de éster (véase la siguiente fórmula estructural) que es el isómero innecesario (enantiómero) del compuesto (III-1-b):



(III-1-b)

25 Antes de la extracción del compuesto (III-1-b), es favorable eliminar la enzima, las células microbianas, etc., por ejemplo, mediante filtración. Tras extraer el compuesto (III-1-b), se acidifica el licor de tratamiento y luego se extrae con un disolvente orgánico tal como éter diisopropílico, *t*-butiléter metílico o acetato de etilo. Por lo tanto, se puede obtener un compuesto carboxílico del compuesto (III-1-a) que es un compuesto libre.

30 El tratamiento con la enzima, las células microbianas, se puede llevar a cabo normalmente a una temperatura de 5 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C.

El valor de pH de este licor de tratamiento puede variar de 4 a 9, preferentemente de 6 a 8.

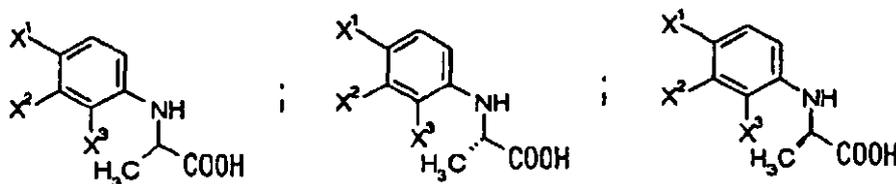
35 El tratamiento con la enzima, las células microbianas, etc. se puede llevar a cabo durante de 4 horas a 7 días, preferentemente de 8 horas a 50 horas.

La concentración del compuesto (III-1) en el líquido de tratamiento normalmente varía del 0,1% al 20% en peso, preferentemente del 0,5% al 5%.

40 La cantidad de enzima o de medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo no se restringe a una en particular. En general, se usa preferentemente en una cantidad de 0,05 a 0,5 veces en peso como mucho como el compuesto (III-1) en base al peso en seco.

45 También es posible obtener un compuesto de ácido carboxílico del compuesto (III-1-b) mediante el uso de una enzima o el medio de cultivo líquido de un microorganismo que tenga la capacidad de reconocimiento asimétrico inverso hacia la escisión del éster del compuesto (III-1-a) y la conversión en un grupo carboxilo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo.

50 Se puede obtener un compuesto de ácido carboxílico del compuesto racémico (III-1) separando los isómeros (enantiómeros) mediante la formación de sales diastereómeras con una base orgánica ópticamente activa y la cristalización de las mismas. Mediante una recristalización adicional de la sal obtenida de este modo con el uso de un disolvente apropiado, se puede obtener una sal que tiene una pureza estereómera más elevada.

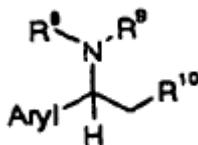


Mediante el tratamiento de las sales diastereómeras así formadas con un ácido, se pueden separar los compuestos carboxílicos del compuesto (III-1-a) y el compuesto (III-1-b).

5 La expresión "comprende un solo isómero (óptico)", como se usa en la presente memoria, no solo significa un caso en el que está completamente libre del otro isómero (óptico), sino también un caso en el que el otro isómero puede estar presente en un grado tal que no ejerza ninguna influencia sobre las constantes físicas.

10 La expresión "sal estereoisoméricamente pura", como se usa en la presente memoria, tiene el siguiente significado. En caso de que un ácido y una base constituyentes de una sal tengan estereoisómeros, es decir, una sal formada por un ácido compuesto de un solo estereoisómero y una base que, de manera similar, comprende un solo estereoisómero, se refiere a una sal estereoisoméricamente pura. Es decir, esto significa una sal donde el ácido y la base constituyentes están compuestos cada uno de un solo estereoisómero. La expresión "comprende un solo estereoisómero", como se usa en la presente memoria, se puede considerar el estado de estar sustancialmente libre de otro isómero.

20 Los ejemplos de la base orgánica ópticamente activa que se puede usar en la formación de dichas sales incluyen los derivados de etilamina aril-sustituídos ópticamente activos en la posición 1 (derivados de 1-ariletilamina) representados por la siguiente fórmula:



(donde arilo representa un grupo arilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y cada R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representa independientemente:

- 25 (1) un grupo fenilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano;
- 30 (2) un grupo bencilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano;
- (3) un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o
- (4) un átomo de hidrógeno).

35 Los ejemplos del grupo arilo incluyen grupo fenilo y grupo naftilo. Los anillos aromáticos de estos grupos arilo pueden tener uno o más sustituyentes tales como átomos de halógeno, grupo nitro, grupo ciano, grupo carbamoilo, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, o uno o más tipos de estos sustituyentes.

40 Como ejemplos de estas bases ópticamente activas, cabe citar 1-feniletilamina, 1-(p-tolil)etilamina y 1-fenil-2-(p-tolil)etilamina.

45 Entre estas bases, los ejemplos de las bases ópticamente activas capaces de formar ventajosamente una sal en combinación con el compuesto de ácido carboxílico de los compuestos (III-1-a) incluyen (*R*)-(+)-1-feniletilamina, (*R*)-(+)-1-(p-tolil)etilamina y (*S*)-(+)-1-fenil-2-(p-tolil)etilamina.

Los ejemplos de bases ópticamente activas capaces de formar ventajosamente una sal en combinación con el compuesto de ácido carboxílico de los compuestos (III-1-b) incluyen (*S*)-(+)-1-feniletilamina, (*S*)-(+)-1-(p-tolil)etilamina y (*R*)-(+)-1-fenil-2-(p-tolil)etilamina.

50 Por otro lado, los anillos aromáticos de los derivados de 1-ariletilamina no se limitan a anillos aromáticos de hidrocarbilo, sino que incluyen heterociclos aromáticos que contienen átomo de azufre, átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno. Los ejemplos de los mismos incluyen tiofeno, benzotiofeno, piridina, quinolina, isoquinolina, furano y benzofurano.

La base ópticamente activa normalmente se puede usar en una cantidad equimolar o inferior al número molar del compuesto de ácido carboxílico.

5 En cuanto al disolvente para la cristalización o recristalización de la sal deseada, se pueden usar diversos disolventes. Los ejemplos de disolventes que se pueden usar en la presente memoria incluyen disolventes de hidrocarburos alifáticos o aromáticos tales como *n*-hexano, *n*-pentano, benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, *n*-butanol y *t*-butanol; disolventes de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, *t*-butiléter metílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; disolventes de amida tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida; y disolventes de hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Además, también se puede hacer uso de agua, acetonitrilo, ésteres de ácido acético y acetona. Se puede usar cualquiera de estos disolventes o una mezcla de varios tipos de los mismos.

15 El disolvente se puede usar normalmente en una cantidad de 1 a 100 veces en peso, preferentemente de aproximadamente 2 a 50 veces en peso.

Aunque la temperatura para la cristalización o recristalización de la sal deseada no se define, se pueden seleccionar las condiciones de temperatura normalmente usadas. Más concretamente, se puede llevar a cabo en un intervalo de temperaturas que varía del enfriamiento con hielo al punto de ebullición del disolvente usado.

20 El tiempo de reacción normalmente varía de 1 a 24 horas.

La sal de ácido carboxílico se puede convertir en el ácido carboxílico libre mediante el tratamiento con un ácido. En concreto, se trata la sal de ácido carboxílico con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, tras lo que se aísla, por ejemplo, mediante la extracción con un disolvente orgánico.

30 Dado que el isómero (enantiómero) que se va a usar en la producción de levofloxacina es el compuesto (III-1-a), el otro compuesto (III-1-b) no tiene valor de utilidad como tal. Se puede racemizar un compuesto de éster de este compuesto (III-1-b) mediante el tratamiento en presencia de una base. Por lo tanto, el isómero innecesario se puede convertir en el isómero necesario mediante este método.

35 En cuanto al disolvente para la reacción de isomerización, cabe citar diversos disolventes. Sus ejemplos incluyen disolventes de hidrocarburos alifáticos o aromáticos tales como *n*-hexano, *n*-pentano, benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, *n*-butanol y *t*-butanol; disolventes de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, *t*-butiléter metílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; disolventes de amida tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida; y disolventes de hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Además, también se puede hacer uso de agua, acetonitrilo, ésteres de ácido acético y acetona. Se puede usar uno cualquiera de estos disolventes o una mezcla de varios tipos de los mismos.

40 Entre estos disolventes, se prefieren los hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y amidas tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida.

45 Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del disolvente usado, normalmente varía de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

El tiempo de reacción varía de 1 a 24 horas, preferentemente de 1 a 16 horas.

50 La base puede ser bien una base orgánica o una base inorgánica. Por ejemplo, se puede hacer uso de hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos y alcóxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como sodio, potasio, litio, magnesio y calcio; hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; reactivos de alquil-litio tales como *n*-butil-litio, metil-litio y diisopropilamida de litio; aminas terciarias tales como trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina; compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y *N*-metilmorfolina, *N,N*-dialquilaminas tales como dimetilaminilina y dietilaminilina.

60 Entre estas bases, es preferible usar compuestos heterocíclicos que contengan nitrógeno tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de potasio; o alcóxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como *tert*-butóxido de potasio (*t*-BuOK).

La base se puede usar en una cantidad de 0,1 a 15 veces por mol, preferentemente de 1 a 5 veces como mucho en función del número molar del compuesto de éster del compuesto (III-1-b).

65 Para promover la reacción, esta se puede llevar a cabo en presencia de una sal de amonio cuaternario tal como bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de benciltrietilamonio; yoduro de metal alcalino o alcalinotérreo tal como

yoduro de potasio o yoduro de sodio; un éter corona.

El compuesto (III-1-b) se puede convertir en un compuesto de ácido carboxílico del compuesto (II-1) por racemización mediante el tratamiento con una base y, a continuación, su hidrólisis.

5 Como disolvente, se pueden hacer uso de diversos disolventes, por ejemplo, disolventes de hidrocarburos alifáticos o aromáticos tales como *n*-hexano, *n*-pentano, benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, *n*-butanol y *t*-butanol; disolventes de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, *t*-butiléter metílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; disolventes de amida tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida; y disolventes de hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano. Además, también se puede hacer uso de agua, acetonitrilo, ésteres de ácido acético, acetona, etc. Se puede usar uno cualquiera de estos disolventes o una mezcla de varios tipos de los mismos.

15 Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, prefiriéndose *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del disolvente usado, normalmente varía de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

20 El tiempo de reacción varía de 1 a 24 horas. Por lo general, la reacción se completa en 1 a 16 horas.

25 La base puede ser bien una base orgánica o una base inorgánica. Por ejemplo, se puede hacer uso de hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos y alcóxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como sodio, potasio, litio, magnesio y calcio; hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio; reactivos de alquil-litio tales como *n*-butil-litio, metil-litio y diisopropilamida de litio; aminas terciarias tales como trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina; compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y *N*-metilmorfolina, *N,N*-dialquilanilinas tales como dimetilaniлина y dietilaniлина.

30 Entre estas bases, es preferible usar alcóxidos de metales alcalinos tales como *tert*-butóxido de potasio y carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de potasio.

35 La base se puede usar en una cantidad de 0,1 a 15 veces por mol, preferentemente de 1 a 5 veces como mucho en función del número molar del compuesto de éster del compuesto (III-1-b).

40 Para promover la reacción, esta se puede llevar a cabo en presencia de una sal de amonio cuaternario tal como bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de benciltrietilamonio; yoduro de metal alcalino o alcalinotérreo tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio; un éter corona.

45 El éster se hidroliza mediante el uso de un ácido o una base. En la hidrólisis ácida, se hace uso de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. En la hidrólisis básica, se hace uso de una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio; o un bicarbonato de metal alcalino tal como bicarbonato de sodio o de potasio. La base normalmente se usa en forma de una solución acuosa.

50 El compuesto de ácido carboxílico del compuesto (III-a), que se obtiene mediante la hidrólisis con el uso de la enzima, el medio de cultivo líquido del microorganismo, las células microbianas o las células microbianas procesadas, o la hidrólisis en condiciones ácidas o condiciones básicas, se puede convertir en un compuesto de éster de un modo convencional. En concreto, se puede hacer reaccionar con el siguiente alcohol en presencia de un catalizador ácido:



55 Los ejemplos del alcohol que se puede usar en la presente memoria incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol y *n*-butanol. Mediante el uso de dicho alcohol, se produce la esterificación hacia un éster correspondiente al alcohol. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del alcohol usado, normalmente varía de -78 °C al punto de ebullición del alcohol, preferentemente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del alcohol. Los ejemplos del ácido que se puede usar en la presente memoria incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

60 Como otro método de esterificación, también se puede hacer uso de la esterificación mediante la preparación de un cloruro de ácido seguido del tratamiento con un alcohol.

65 El compuesto de ácido carboxílico de entre los compuestos (III-a) obtenido mediante la hidrólisis asimétrica del éster o la hidrólisis del éster en presencia de un ácido o una base se puede purificar mediante la formación de sales con diversas aminas. Como la amina que se puede usar en esta purificación, es preferible seleccionar una amina muy lipófila, y los ejemplos de las mismas incluyen alquilaminas cíclicas tales como ciclohexilamina; y aralquilaminas

tales como bencilamina y fenetilamina. Entre estas aminas, se prefiere la ciclohexilamina y bencilamina, prefiriéndose también la ciclohexilamina. Una sal de dicha amina se puede purificar mediante la recristalización de una manera convencional. En cuanto a las condiciones para la purificación, se pueden usar apropiadamente las condiciones para la resolución óptica descritas anteriormente. La sal de amina del compuesto de ácido carboxílico de entre los compuestos (III-1) así obtenida se puede convertir en un compuesto libre mediante el tratamiento con un ácido. Posteriormente, se puede esterificar mediante el método anteriormente descrito. También es posible llevar a cabo la esterificación omitiendo el procedimiento para la obtención del compuesto libre mediante el uso de un ácido para la esterificación en exceso basado en el número molar de la sal de ácido carboxílico.

#### 10 Etapas del compuesto (III-1) al compuesto (IV)

El compuesto (IV) se puede obtener mediante la reducción del compuesto (III-1). Esta reacción se puede llevar a cabo tratando el compuesto (III-1) en un disolvente en presencia de un agente reductor. En cuanto al compuesto (III-1) que se usará en esta reducción, se prefiere particularmente uno donde el resto COOR<sup>3</sup> sea un éster.

Los ejemplos de agente reductor incluyen agentes reductores de borohidruro tales como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de calcio, borohidruro de cinc, borohidruro de magnesio y cianuro de cianoborohidruro de sodio; agentes reductores de hidruro de aluminio tales como hidruro de litio y aluminio. Como agente reductor, se prefieren los agentes reductores de borohidruro, siendo particularmente preferido el borohidruro de sodio.

El agente reductor se puede usar en una cantidad de 1,1 a 2,5 veces por mol, preferentemente de 1,1 a 1,5 veces como mucho en función del número molar del compuesto (III-1).

El disolvente que se puede usar en la presente memoria no se restringe a uno en particular, siempre y cuando no ejerza ningún efecto sobre la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, isopropanol y *t*-butanol; disolventes de éter tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; etc. En cuanto al disolvente, se prefieren los disolventes alcohólicos, prefiriéndose el isopropanol. En el caso de usarse isopropanol, se puede promover la reacción mediante la adición de metanol en una cantidad de 0,5 a 5 veces por mol, preferentemente de 0,5 a 2 veces, como mucho en función del número molar del compuesto (III-1).

La temperatura de reacción puede ser una temperatura que no ejerza ningún efecto no deseado sobre la reacción. Preferentemente varía de 0 a 60 °C, siendo preferentemente de la temperatura ambiente a 50 °C. El tiempo de reacción puede variar de 1 hora a 20 horas.

En cuanto a los resultados de la investigación de los inventores sobre esta reacción de reducción, se descubrió que, en el caso de someter un compuesto ópticamente activo entre los compuestos de la fórmula (III-1) a la reacción de reducción, es favorable seleccionar un disolvente no alcohólico (un disolvente aprótico) como disolvente y usar un compuesto de hidruro metálico como agente reductor para la reacción. Es decir, queda claro que en caso de llevarse a cabo la reacción de reducción de un compuesto ópticamente activo en este proceso en un disolvente prótico, la estructura estérica se invierte parcialmente y, por lo tanto, se reduce la pureza óptica.

Como compuesto de hidruro metálico, se puede hacer uso de un compuesto de borohidruro de metal o un compuesto de hidruro de aluminio y de metal. Los ejemplos particulares de los mismos incluyen compuestos de borohidruro de metal tales como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de calcio, borohidruro de potasio, borohidruro de cinc, borohidruro de magnesio y cianuro de cianoborohidruro de sodio; y compuestos de hidruro de metal y aluminio tales como hidruro de litio y aluminio. Entre estos compuestos, se prefieren los compuestos de borohidruro de metal, siendo particularmente preferido el borohidruro de sodio.

La cantidad reductora se puede usar en una cantidad de 1 a 5 veces por mol, preferentemente de 1,1 a 2 veces como mucho en función del número molar del compuesto (III-1-a) o (III-1-b).

En esta etapa, se prefiere usar particularmente un disolvente aprótico. Los ejemplos del disolvente aprótico que se pueden usar en la presente memoria incluyen disolventes de hidrocarburos alifáticos lineales y ramificados, tales como *n*-hexano, *n*-pentano, ciclohexano y ciclopentano; los disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, *t*-butiléter metílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; y disolventes de hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano. Además, también se puede hacer uso de ésteres de ácido acético, etc. Se puede usar cualquiera de estos disolventes o una mezcla de varios tipos de los mismos.

Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes de hidrocarburos alifáticos tales como *n*-hexano y ciclohexano, disolventes de éter tales como éter diisopropílico y *t*-butiléter metílico, y disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno.

En cuanto al alcohol añadido en la presente memoria, se prefieren los alcoholes primarios, siendo particularmente preferido el metanol. El alcohol se puede usar en una cantidad de 3 a 20 veces, preferentemente de

aproximadamente 4 a 15 veces, como mucho en base al compuesto (III-1-a) o (III-1-b).

Aunque la temperatura de reacción varía en función del disolvente usado, normalmente varía de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 10 °C al punto de ebullición del disolvente.

5 El tiempo de reacción varía de 1 a 24 horas. Por lo general, la reacción se completa en 2 a 16 horas.

Para llevar a cabo la reacción de reducción en esta etapa sin isomerizar el compuesto ópticamente activo, es preferible añadir el compuesto (III-1-a) o (III-1-b) y el agente reductor al disolvente aprótico y, a continuación, añadir el alcohol al mismo (con agitación).

10

#### Etapa del compuesto (III-2) al compuesto (IV)

El compuesto (IV) se puede obtener mediante la desprotección del compuesto (III-2).

15

Aunque el procedimiento de desprotección varía en función del tipo de R<sup>4</sup> usado como grupo protector de hidroxilo, se puede llevar a cabo mediante un método apropiado para el tipo de R<sup>4</sup> normalmente usado en la técnica. En caso de que R<sup>4</sup> sea un grupo aralquilo (arilmetilo) o un grupo aralquiloiloxycarbonilo, se puede usar una reacción de hidrogenación catalítica. En caso de que R<sup>4</sup> sea un grupo acilo, se puede usar una reacción de hidrólisis con un ácido o un álcali. En caso de que R<sup>4</sup> sea un grupo alcóxicarbonilo o un éter, se puede usar la descomposición con un ácido o el tratamiento con cinc en ácido acético, etc.

20

#### Etapa del compuesto (IV) al compuesto (VII)

25 El compuesto (VII) se puede obtener tratando el compuesto (IV) en presencia de una base para efectuar de ese modo la ciclación intramolecular.

La base para su uso en la presente memoria puede ser bien una base inorgánica o una base orgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio e hidruro de litio; hidruros de metales alcalinotérreos tales como hidruro de calcio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; y haluros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como fluoruro de potasio, fluoruro de cesio y yoduro de potasio.

35

Los ejemplos de bases orgánicas incluyen alcóxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos tales como metóxido de sodio, metóxido de litio, metóxido de magnesio, etóxido de sodio, etóxido de litio, etóxido de magnesio, *tert*-butóxido de sodio y *tert*-butóxido de potasio; alquil-litios tales como *n*-butil-litio, metil-litio y diisopropilamida de litio; trialquilaminas tales como trietilamina y etildisopropilamina; derivados de anilina que portan grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como *N,N*-dimetilaniлина y *N,N*-dietilaniлина; derivados de piridina opcionalmente sustituidos con grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como piridina y 2,6-lutidina; y compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno (DBU) y 1,8-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-eno (DBN).

40

45 Entre estas bases, es preferible usar carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, hidróxidos de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinos e hidruros de metales. Más concretamente, se prefieren carbonato de potasio, hidróxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio, *tert*-butóxido de sodio (*t*-BuONa) e hidruro de sodio.

La base se puede usar en una cantidad de 1 a 15 veces por mol, preferentemente de 1 a 3 veces como mucho en función del número molar del compuesto de éster del compuesto (IV).

50

En caso de usarse un metal alcalino o un carbonato de metal alcalino, o un hidróxido de metal alcalino, es preferible usar un aditivo. Los ejemplos de aditivos incluyen catalizadores de transferencia de fase y tamices moleculares. Los ejemplos de los catalizadores de transferencia de fase incluyen sales de amonio cuaternario tales como cloruro de tetra(hexil normal)amonio, yoduro de de tetra(hexil normal)amonio, bromuro de tetrabutilamonio y cloruro de benciltrietilamonio. También es posible llevar a cabo la invención en presencia de un yoduro de metal alcalino o metal alcalinotérreo tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio, y un éter corona tal como 18-corona-6, 15-corona-5.

55

60 Como aditivo, se prefiere un catalizador de transferencia de fase. Entre todos, se prefiere una sal de amonio cuaternario lipófila.

El aditivo se puede usar en una cantidad del 1 al 100%, preferentemente del 5 al 30% en función del número molar del compuesto (IV).

65

El disolvente no se restringe a uno en particular, siempre que no ejerza ningún efecto no deseado en la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes de hidrocarburos alifáticos tales como *n*-hexano, *n*-pentano y ciclohexano; disolventes de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano, *t*-butiléter metílico (MTBE), tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes cetónicos tales como acetona y metiletilcetona; disolventes de amida tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; disolventes de éster tales como acetato de metilo y acetato de etilo; y disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol y *t*-butanol.

10 Como disolvente, se prefieren los disolventes de amida, prefiriéndose la *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida.

La temperatura de reacción no se restringe a una en particular, pero por lo general varía de -78 °C al punto de ebullición del disolvente. Varía preferentemente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

15 Aunque el tiempo de reacción varía en función de la temperatura de reacción, puede variar de 15 minutos a 12 horas.

20 El compuesto (VII) así obtenido se puede purificar mediante la formación de una sal junto con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



25 [en la que R<sup>11</sup> representa un grupo fenilo (que puede tener uno o más grupos de uno o más tipos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos halógenoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbonos, grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupo nitro, grupo carbamoilo y grupo ciano), un grupo alcanfor (que puede tener uno o más grupos de uno o más tipos seleccionados de entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupo nitro, grupo carbamoilo, grupo ciano, grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos halógenoalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono), un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo halógenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono].

35 Como un isómero ópticamente activo del compuesto (VII) es una sustancia oleosa, la pureza del producto final de levofloxacina se puede elevar mediante la purificación formando una sal tal como se ha descrito anteriormente.

Entre estos ácidos sulfónicos, se prefieren ácido metanosulfónico, ácido *para*-toluenosulfónico y ácido alcanforsulfónico.

40 Los ejemplos de disolventes que se pueden usar en la presente memoria incluyen disolventes de hidrocarburos tales como *n*-hexano y *n*-pentano; disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, *n*-butanol y *t*-butanol; disolventes de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, *t*-butiléter metílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; disolventes de amida tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida; y disolventes de hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano. Además, también se puede hacer uso de agua, acetonitrilo, ésteres de ácido acético, acetona, etc. Se puede usar uno cualquiera de estos disolventes o una mezcla de varios tipos de los mismos.

50 Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, prefiriéndose los ésteres de ácido acético y la acetona.

El disolvente se puede usar normalmente en una cantidad de 1 a 100 veces en peso, preferentemente de aproximadamente 2 a 50 veces en peso como mucho.

55 Aunque la temperatura para la cristalización de la sal deseada no es constante, se pueden usar las condiciones de temperatura comúnmente usadas en la técnica. Más concretamente, se puede llevar a cabo dentro de un intervalo que varía de la temperatura de enfriamiento con hielo hasta el punto de ebullición del disolvente usado. La sal se puede formar de la siguiente manera. Una vez finalizada la reacción de ciclación para dar el compuesto (VII), se sustituye el disolvente con otro disolvente para su uso en la formación de la sal y luego se añade ácido sulfónico. Huelga decir que la mezcla de reacción líquida tras la ciclación se puede tratar y aislar de la manera convencional para formar así la sal.

60 La sal formada de este modo se puede convertir en un compuesto libre mediante el tratamiento con un álcali. Por ejemplo, se puede hacer uso de bases incluyendo hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, y bicarbonato de metales alcalinos tal como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio. Dicha base se usa por lo general en forma de una solución acuosa y el compuesto libre se puede aislar por extracción.

Etapa del compuesto (VII) al compuesto (VI)

El compuesto (VI) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un derivado de dialquiléster de ácido metilenmalónico.

5 En esta etapa, el compuesto (VI) se puede obtener mediante la adición del derivado de dialquiléster de ácido metilenmalónico al compuesto (VII) y el calentamiento o el tratamiento del compuesto (VII) y el derivado de dialquiléster de ácido metilenmalónico en un disolvente en la presencia de una base.

10 (1) Método de adición de derivado de dialquiléster de ácido metilenmalónico en el compuesto (VII) seguida de calentamiento.

El derivado de dialquiléster de ácido metilenmalónico se puede usar en una cantidad de 1 a 3 veces por mol, preferentemente de 1,1 a 1,6 veces como mucho en función del número molar del compuesto (VII).

15 La reacción se puede realizar sin necesidad de usar un disolvente o en un disolvente. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de uno cualquiera, siempre y cuando no ejerza ningún efecto sobre la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno.

20 Es preferible llevar a cabo la reacción sin el uso de un disolvente o usando un disolvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno o xileno.

La temperatura de reacción no se restringe a una en particular, siempre y cuando no supere el punto de ebullición del disolvente. Varía preferentemente de 100 °C a 160 °C. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, generalmente se completa en 1 hora a 1 día.

25

(2) Método de tratamiento del compuesto (VII) y el derivado de dialquiléster de ácido metilenmalónico en un disolvente en presencia de una base y catalizador de transferencia de fase.

30 El derivado de dialquiléster de ácido metilenmalónico se puede usar en una cantidad de 1 a 3 veces por mol, preferentemente de 1,05 a 2 veces como mucho en función del número molar del compuesto (VII).

El disolvente no se restringe a uno en particular, siempre que no ejerza ningún efecto no deseado en la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes de éter tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes cetónicos tales como acetona y metiletilcetona; disolventes de amida tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida; disolventes de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; disolventes de éster tales como acetato de metilo y acetato de etilo; y disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol e isopropanol.

40 Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, prefiriéndose *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida.

La base puede ser bien una base orgánica o una base inorgánica. Los ejemplos de las bases inorgánicas incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio e hidruro de litio; hidruros de metales alcalinotérreos tales como hidruro de calcio; hidróxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de litio, *terc*-butóxido de sodio y *terc*-butóxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; y haluros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como fluoruro de potasio, fluoruro de cesio y yoduro de potasio.

50 Los ejemplos de las bases orgánicas incluyen trialkilaminas tales como trietilamina y etildisopropilamina; derivados de anilina que portan grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como *N,N*-dimetilalanilina y *N,N*-dietilalanilina; derivados de piridina opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como piridina y 2,6-lutidina; y compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

55

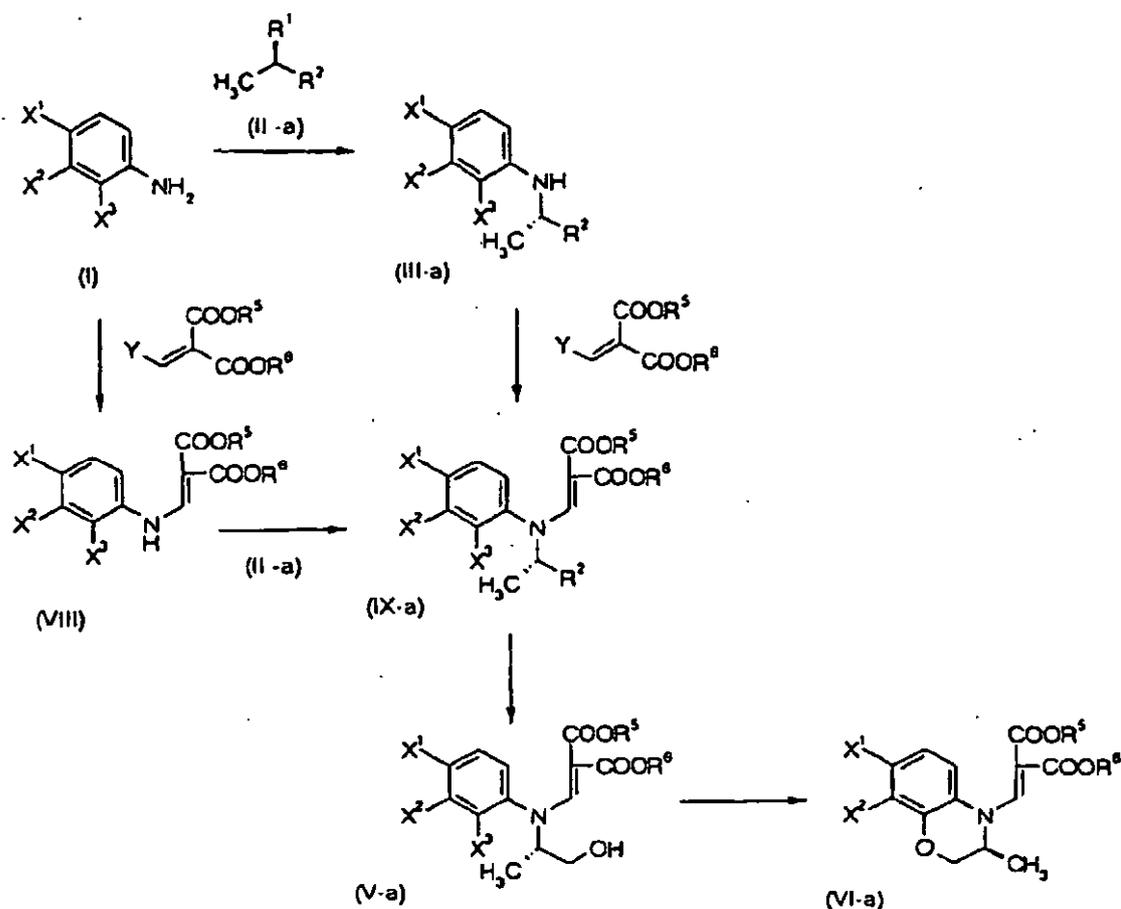
Como base, se prefieren alcóxidos de metales alcalinos, prefiriéndose el *terc*-butóxido de potasio.

La base se puede usar en una cantidad de 1 a 3 veces por mol, preferentemente de 1 a 2 veces como mucho en función del número molar del compuesto de éster del compuesto (VII).

60

Aunque el tiempo de reacción varía en función de la temperatura de reacción, la reacción se completa generalmente en aproximadamente 1 hora a 1 día.

65 Al llevar a cabo los procesos según lo descrito anteriormente, es posible producir el compuesto (VI) a partir del compuesto (I). Para ello, cabe esperar que, además de estos procesos, también sea posible usar la siguiente etapa.



El compuesto (VI-a) así obtenido se puede convertir en levofloxacina mediante un método conocido. A continuación, se describirá brevemente el método. En concreto, se somete el compuesto (VI-a) a ciclación mediante calentamiento  
 5 junto con ácido polifosfórico o su éster, dando un compuesto de éster de ácido carboxílico tricíclico. A continuación, se hidroliza este éster de ácido carboxílico en condiciones básicas o ácidas para dar un compuesto de ácido carboxílico tricíclico. Seguidamente, se hace reaccionar este compuesto de ácido carboxílico tricíclico con 4-  
 10 metilpiperazina en presencia de una base, obteniéndose así levofloxacina. La base puede ser bien una base inorgánica o una base orgánica. Los ejemplos de base inorgánica incluyen carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen trialquilaminas y compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno. Más concretamente, se pueden usar trietilamina, tributilamina, etildiisopropilamina o 4-metilmorfolina, dimetilaminopiridina o 4-metilpiperazina en exceso para hacer de este modo  
 15 que también sirva como base. Es favorable usar un disolvente en esta reacción, pudiéndose usar como disolvente dimetilsulfóxido. En la reacción de 4-metilpiperazina, es más eficaz no usar el compuesto de ácido carboxílico tricíclico, sino un compuesto de quelato de dihalógenoboro de este ácido carboxílico. Este compuesto de quelato de dihalógenoboro se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de ácido carboxílico tricíclico con un compuesto de trihalógenoboro con un compuesto de éter,  
 20 por ejemplo, un complejo de éter dietílico o un complejo de tetrahidrofurano. Como átomo de halógeno, es preferible el átomo de flúor. Por agitación de este complejo de éter con el ácido carboxílico en diversos disolventes de éter, se puede obtener un compuesto de quelato de dihalógenoboro del ácido carboxílico. La reacción con 4-metilpiperazina se puede llevar a cabo en un disolvente en presencia de una base similar a la del caso descrito anteriormente. El compuesto de quelato de dihalógenoboro del ácido carboxílico se puede obtener en una sola etapa mediante el calentamiento del compuesto (VI-a), un compuesto de dihalógenoboro (preferentemente, un complejo con un  
 25 compuesto de éter) en un disolvente (por ejemplo, anhídrido acético). Una vez finalizada la reacción con 4-metilpiperazina, es necesario eliminar (hidrolizar) el quelato. Se puede llevar a cabo mediante el calentamiento en un disolvente aprótico en presencia de una base para realizar así la escisión y la eliminación. Por ejemplo, cabe citar el calentamiento en un disolvente alcohólico en presencia de una trialquilamina. Más concretamente, se puede calentar y agitar en etanol en presencia de trietilamina.

### 30 Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación, se ilustrará más detalladamente la presente invención por referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

Bajo enfriamiento con hielo, se disolvieron D-lactato de metilo (8,5 g) y 2,6-lutidina (11,4 g) en diclorometano (100 ml). Tras verter ácido trifluorometanosulfónico anhidro (25,4 g), se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después se volvió a enfriar hasta 0 °C y a esto se vertió una solución (30 ml) de 2,3,4-trifluoroanilina (12,0 g) en diclorometano. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 17 horas. A la solución resultante, se añadió ácido clorhídrico (0,5 mol/l) y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo así obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 17,1 g (90%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. La pureza óptica determinada mediante CLAR fue de un e.e. del 97%.  
 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ: 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,07-4,13 (m, 1H), 4,22 (sa, 1H), 6,22-6,31 (m, 1H), 6,73-6,85 (m, 1H)  
 IR (Nujol): 3.407; 2.994; 2.956; 1.739 cm<sup>-1</sup>  
 EM; m/z: 233(M<sup>+</sup>)

Ejemplo 2: (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

Se disolvió 2,3,4-trifluoroanilina (100 mg) en tolueno (1 ml). Tras añadir carbonato de potasio (188 mg), (2R)-2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]propionato de metilo (193 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (40 mg), se agitó la mezcla bajo calentamiento y reflujo durante 15,5 horas. Tras realizar el tratamiento del Ejemplo 1, se analizó el producto obtenido mediante CLAR de fase inversa con el uso del compuesto del Ejemplo 1 como muestra. Como resultado de ello, el producto correspondió a 41 mg (26%) del compuesto del título.

Ejemplo 3: (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

De acuerdo con el proceso del Ejemplo 2, se llevó a cabo una reacción de condensación mediante el uso de 2,3,4-trifluoroanilina (100 mg), carbonato de potasio (188 mg), (2R)-2-[(metanosulfonil)oxi]propionato de metilo (78 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (40 mg), dando el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Como resultado del análisis por CLAR de fase inversa con el uso del compuesto del Ejemplo 1 como muestra, el producto correspondió a 38 mg (24%) del compuesto del título.

Ejemplo 4: (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

De acuerdo con el proceso del Ejemplo 2, se llevó a cabo una reacción de condensación mediante el uso de 2,3,4-trifluoroanilina (100 mg), carbonato de potasio (188 mg), (2R)-cloropropionato (92 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (40 mg). Como resultado del análisis por CLAR de fase inversa con el uso del compuesto del Ejemplo 1 como muestra, el producto correspondió a 56 mg (36%) del compuesto del título.

Ejemplo 5: 2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

Se disolvieron 2,3,4-trifluoronitrobenceno (100 g) y piruvato de metilo (57,6 g) en metanol (1.000 ml). Tras añadir catalizador de Pd al 5% (20,0 g) y sulfato de magnesio anhidro (90 g), se agitó la mezcla a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. A continuación, se filtró la mezcla de reacción líquida a través de celita para eliminar así el catalizador de Pd y el sulfato de magnesio.

Se concentró el filtrado obtenido a presión reducida, y se añadieron Florisil (100 g) y éter dietílico (700 ml) al residuo. Después de agitar durante 2 horas, se filtró la mezcla de reacción líquida. Se evaporó la capa orgánica obtenida y se filtraron los cristales así precipitados mientras se lavaban con hexano. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (128,2 g) en forma de cristales ligeramente amarillentos.

Punto de fusión: 41 a 43 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,0-4,3 (m, 2H), 6,2-6,4 (m, 1H), 6,7-6,9 (m, 1H).

IR (KBr): 3.357; 1.719; 1.510 cm<sup>-1</sup>

Análisis elemental como C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>3</sub>  
 Calculado (%): C: 51,51; H: 4,32; N: 6,01.  
 Encontrado (%): C: 51,65; H: 4,31; N: 5,99.

Ejemplo 6: 2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

Se disolvieron 2,3,4-trifluoroanilina (2,94 g) y piruvato de metilo (2,04 g) en metanol (30 ml). Tras añadir catalizador de Pd al 5% (2,0 g) y sulfato de magnesio anhidro (2,65 g), se agitó la mezcla a 50 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Tras separar mediante filtración el catalizador de Pd y el sulfato de magnesio, se concentró el filtrado obtenido bajo presión reducida. Se filtraron los cristales así precipitados mientras se lavada con hexano. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (4,44 g) en forma de cristales ligeramente amarillentos. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 5.

Ejemplo 7: 2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de etilo

Se disolvieron 2,3,4-trifluoronitrobenzoceno (3,54 g) y piruvato de metilo (2,32 g) en etanol (30 ml). Tras añadir catalizador de Pd al 5% (2,0 g) y sulfato de magnesio anhidro (2,65 g), se agitó la mezcla a 50 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Tras separar mediante filtración el catalizador de Pd y el sulfato de magnesio, se concentró el filtrado obtenido bajo presión reducida. Se sometió el residuo así obtenido a una cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano normal = 1:4), dando el compuesto del título (4,84 g) en forma de una sustancia oleosa amarilla pálida.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,50 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 4,0-4,3 (m, 2H), 4,19 (dd,  $J = 7,3$ ; 10,9 Hz, 3H), 6,2-6,4 (m, 1H), 6,7-6,9 (m, 1H).  
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1.737; 1.524; 909.

Ejemplo 8: 2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de etilo

Se disolvieron 2,3,4-trifluoroanilina (2,94 g) y piruvato de metilo (2,32 g) en metanol (30 ml). Tras añadir catalizador de Pd al 5% (2,0 g) y sulfato de magnesio anhidro (2,65 g), se agitó la mezcla a 50 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Tras separar mediante filtración el catalizador de Pd y el sulfato de magnesio, se concentró el filtrado obtenido bajo presión reducida. Se sometió el residuo obtenido a una cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexano normal = 1:4), dando así el compuesto del título (4,69 g) en forma de una sustancia oleosa ligeramente amarilla. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 7.

Ejemplo 9: 2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

Se disolvieron 2,3,4-trifluoroanilina (1,01 g) y piruvato de metilo (0,87 g) en metanol (8 ml). Tras añadir catalizador de Pd al 5% (0,11 g) y ácido clorhídrico conc. (0,03 g), se agitó la mezcla a 40 °C bajo presión de gas de hidrógeno de 2,94 MPa durante 2 horas. Tras separar mediante filtración el catalizador de Pd, se concentró el filtrado obtenido bajo presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (1,31 g) en forma de cristales ligeramente amarillentos. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 5.

Ejemplo 10: 2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de etilo

Se disolvieron 2,3,4-trifluoronitrobenzoceno (1,01 g) y piruvato de metilo (1,15 g) en etanol (8 ml). Tras añadir catalizador de Pd al 5% (0,11 g) y ácido clorhídrico conc. (0,03 g), se agitó la mezcla a 40 °C bajo presión de gas de hidrógeno de 2,94 MPa durante 3 horas. Tras separar mediante filtración el catalizador de Pd, se concentró el filtrado obtenido bajo presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (1,38 g) en forma de sustancia oleosa ligeramente amarilla. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 7.

Ejemplo 11: 2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

Se disolvieron 2,3,4-trifluoroanilina (0,83 g) y piruvato de metilo (0,87 g) en metanol (8 ml). Tras añadir catalizador de Pd al 5% (0,11 g) y ácido clorhídrico conc. (0,03 g), se agitó la mezcla a 40 °C bajo presión de gas de hidrógeno de 2,94 MPa durante 2 horas. Tras separar mediante filtración el catalizador de Pd, se concentró el filtrado obtenido bajo presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (1,26 g) en forma de cristales ligeramente amarillentos. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 5.

Ejemplo 12: 2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de etilo

Se disolvieron 2,3,4-trifluoroanilina (0,83 g) y piruvato de metilo (1,15 g) en etanol (8 ml). Tras añadir catalizador de Pd al 5% (0,11 g) y ácido clorhídrico conc. (0,03 g), se agitó la mezcla a 40 °C bajo presión de gas de hidrógeno de 2,94 MPa durante 3 horas. Tras separar mediante filtración el catalizador de Pd, se concentró el filtrado obtenido bajo presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (1,32 g) en forma de una sustancia oleosa ligeramente amarilla. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 7.

Ejemplo 13: Ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico

Se disolvieron 2,3,4-trifluoronitrobenzoceno (5,03 g) y ácido pirúvico (2,75 g) en isopropanol (IPA; 40 ml). Tras añadir catalizador de paladio al 10% (0,21 g), se agitó la mezcla a 40 °C bajo la presión atmosférica en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Tras separar por filtración el catalizador de Pd, se concentró el filtrado obtenido bajo una presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (6,11 g) en forma de cristales incoloros. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los de una muestra sintetizada por separado.

**Ejemplo 14: Ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico**

Se disolvieron 2,3,4-trifluoronitrobenzoceno (5,03 g) y ácido pirúvico (2,75 g) en IPA (40 ml). Tras la adición de catalizador de Pd al 10% (0,21 g), se agitó la mezcla a 40 °C bajo una presión de gas de hidrógeno de 2,94 MPa durante 3 horas. Tras separar mediante filtración el catalizador de Pd, se concentró el filtrado obtenido bajo una presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (6,09 g) en forma de cristales incoloros. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los de una muestra sintetizada por separado.

**Ejemplo 15: Ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico**

Se disolvieron 2,3,4-trifluoronitrobenzoceno (1,01 g) y ácido pirúvico (0,75 g) en metanol (8 ml). Tras la adición de catalizador de paladio al 5% (0,11 g), se agitó la mezcla a 40 °C bajo una presión de gas de hidrógeno de 4,9 MPa durante 5 horas. Tras separar por filtración el catalizador de Pd, se concentró el filtrado obtenido bajo una presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (1,20 g) en forma de cristales incoloros. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los de una muestra sintetizada por separado.

**Ejemplo 16: Ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico**

Se disolvieron 2,3,4-trifluoroanilina (4,18 g) y ácido pirúvico (2,75 g) en IPA (40 ml). Tras la adición de catalizador de paladio al 10% (0,21 g), se agitó la mezcla a 40 °C bajo la presión atmosférica en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Tras separar por filtración el catalizador de Pd, se concentró el filtrado obtenido bajo una presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (5,69 g) en forma de cristales incoloros. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los de una muestra sintetizada por separado.

**Ejemplo 17: N-(1-Metoxicarboniletiliden)-2,3,4-trifluoroanilina**

Se agitaron trifluoroanilina (1 g) y sulfato de magnesio (1,36 g) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente. Tras añadir piruvato de metilo (1,27 g) a esto, se calentó la mezcla hasta 40 °C y se agitó durante 20 horas. Una vez completada la reacción, se separó por filtración el sulfato de magnesio. Se concentró el filtrado así obtenido bajo una presión reducida y se sometió el residuo a una cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano-éter dietílico = 1:3), dando así el compuesto del título (552 mg) en forma de cristales de metanol.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,92-6,74 (m, 2H), 5,09 (sa, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).

**Ejemplo 18: (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo**

Se disolvieron dímero de iridio de cloro-1,5-ciclooctadieno (12,8 mg) y (2S,4S)-BCPM (23,6 mg) en IPA (2 ml) bajo una corriente de gas de argón y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla de reacción líquida, se añadió una solución de cristal de monometanol de N-(1-metoxicarboniletiliden)-2,3,4-trifluoroanilina (50 mg) en IPA (2ml). Se transfirió la mezcla de reacción líquida a un autoclave y se aplicó una presión de hidrógeno de 4,9 MPa. Luego se agitó la mezcla de reacción líquida a 10 °C durante 15 horas. El rendimiento químico y la pureza óptica del compuesto del título contenido en la mezcla de reacción líquida final medidos mediante cromatografía de líquidos de alta resolución fueron de un e.e. del 70% y 50% (compuesto S) respectivamente.

Ejemplos 19 a 22:

Al alterar el ligando ópticamente activo, se redujeron asimétricamente los compuestos imino mediante el mismo método que la reacción descrita anteriormente. Los resultados de estos ejemplos se resumen en la siguiente Tabla.

Ej.	Ligando ópticamente activo	Aditivo	Temp. de reacción (°C)	Tabla		Rendimiento químico (%)	Rendimiento asimétrico (% de e.e.)
				Tiempo de reacción (h)			
19	(S)-(R)-JOSIPHOS	Ninguno	10	15,5		19,4	63,0
20	(2S, 4S)-BCPM	KI/SiO <sub>2</sub>	20	18,5		17,1	71,7
21	(4R,5R)-MOD-DIOP	Ninguno	10	14,5		97,4	20,7
22	(2S,4S)-BCPM	Zeolita 4A	20	16		79,5	50,5

(2S,4S)-BCPM: (2S,4S)-N-(t-butoxicarbonil)-4-(diclohexilfosfin)-2-[(difenilfosfin)metil]pirrolidina

(S)-(R)-JOSIPHOS: (S)-1-[(R)-2-(difenilfosfin)ferrocenil]etilidiclohexilfosfina

(4R,5R)-MOD-DIOP: (4R,5R)-4,5-bis[[bis(4'-metoxi-3',5'-dimetilfenil)fosfin]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

55

**Ejemplo 23:** Ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico

Se disolvió 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (46,64 g) en metanol (130 ml), y a esto se añadió lentamente una solución acuosa (3 mol/l; 100 ml) de hidróxido de litio a 0 °C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se evaporó el disolvente. Tras añadir agua, se lavó el residuo con cloroformo. A continuación, se añadió lentamente ácido clorhídrico (6 mol/l) a la capa acuosa hasta que el valor de pH llegó a 1. Seguidamente, se extrajo la capa acuosa con éter diisopropílico (IPE). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se evaporó el disolvente, dando el compuesto del título (43,7 g) en forma de cristales incoloros.

10 Punto de fusión: 114 a 119 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,57 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 4,11 (dd, *J* = 6,9; 10,3 Hz, 1H), 6,2-6,4 (m, 1H), 6,7-6,9 (m, 1H).  
IR (cm<sup>-1</sup>): 3.357; 1.725; 1.524; 1.195.

15 

Análisis elemental como C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	
Calculado (%):	C: 49,32; H: 3,68; N: 6,39.
Encontrado (%):	C: 49,33; H: 3,65; N: 6,34.

**Ejemplo 24:** Ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico

20 Se disolvió 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de etilo (2,47 g) en etanol (40 ml) y, a ello, se añadió lentamente una solución acuosa (3 mol/l; 10 ml) de hidróxido de sodio a 0 °C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se evaporó el disolvente. Tras añadir agua, se lavó el residuo con cloroformo. A continuación, se añadió lentamente ácido clorhídrico (6 mol/l) a la capa acuosa hasta que el valor de pH llegó a 1. Seguidamente, se extrajo la capa acuosa con IPE. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se evaporó el disolvente, dando el compuesto del título (2,19 g) en forma de cristales incoloros. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en Ejemplo 23.

**Ejemplo 25:** Sal de (R)-1-feniletilamina de ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico

30 Se disolvió ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico (1,1 g) en una mezcla de disolventes (15 ml; metanol-IPE = 1:20). A temperatura ambiente, se añadió lentamente a esto una solución (15 ml) de (R)-1-feniletilamina (333,2 mg) en una mezcla de disolventes (metanol-IPE = 1:20). Se agitó la suspensión obtenida a temperatura ambiente durante 2 horas más y luego se filtró mientras se lavaba con IPE. De este modo, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (802 mg). La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 80%. Seguidamente, se añadió cloroformo a la sal obtenida y se agitó la mezcla a 50 °C durante 18 horas. Luego se filtró la suspensión mientras se lavaba con IPE, dando 703 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 99%.

[α]<sub>D</sub> = 5,7° (c = 0,386, metanol).

Punto de fusión (descomposición): 189 a 197 °C.

40 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 3,80 (dd, *J* = 6,9; 15,4 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 6,9; 10,0 Hz, 1H), 6,3-6,5 (m, 1H), 6,7-6,9 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H).

45 

Análisis elemental como C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	
Calculado (%):	C: 60,86; H: 5,96; N: 7,91.
Encontrado (%):	C: 61,01; H: 5,97; N: 7,85.

**Ejemplo 26:** Sal de (R)-1-trietilamina de ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico

50 Se disolvió ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico (1,1 g) en una mezcla de disolventes (15 ml; metanol-IPE = 1:20). A temperatura ambiente, se añadió lentamente a esto una solución (15 ml) de (R)-1-toliletilamina (371,8 mg) en una mezcla de disolventes (metanol-IPE = 1:20). Se agitó la suspensión obtenida a temperatura ambiente durante 2 horas más y luego se filtró mientras se lavaba con IPE. De este modo, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (860 mg). La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 52%. Seguidamente, se añadió cloroformo a la sal obtenida y se agitó la mezcla a 50 °C durante 18 horas. Luego se filtró la suspensión mientras se lavaba con IPE, dando 591 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 99%.

[α]<sub>D</sub> = 2,0° (c = 0,197, metanol).

Punto de fusión (descomposición): 190 a 197 °C.

60 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,80 (dd, *J* = 6,9; 12,0 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 6,9; 12,0 Hz, 1H), 6,3-6,5 (m, 1H), 6,7-6,9 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 4H).

65 

Análisis elemental como C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	
Calculado (%):	C: 59,99; H: 5,63; N: 8,23.
Encontrado (%):	C: 59,96; H: 5,67; N: 8,16.

**Ejemplo 27:** Sal de (S)-1-fenil-2-p-trietilamina de ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico

Se disolvió ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico (1,1 g) en una mezcla de disolventes (15 ml; metanol-IPE = 1:20). A temperatura ambiente, se añadió lentamente a esto una solución (15 ml) de (*R*)-1-p-toliletilamina (581,8 mg) en una mezcla de disolventes (metanol-IPE = 1:20). Se agitó la suspensión obtenida a temperatura ambiente durante 2 horas más y luego se filtró mientras se lavaba con IPE. De este modo, se obtuvo el compuesto del título en forma de 1,1 g de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 79%. Seguidamente, se añadió cloroformo a la sal obtenida y se agitó la mezcla a 55 °C durante 18 horas. Luego se filtró la suspensión mientras se lavaba con IPE, dando 923 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 99%.

$[\alpha]_D = -5,6^\circ$  (c = 0,386, metanol).

Punto de fusión (descomposición): 187 a 193 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,41 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 2,26 (s 3H), 3,0-3,3 (m, 2H), 3,81 (dd,  $J = 6,9$ ; 11,7 Hz, 1H), 4,43 (dd,  $J = 6,6$ ; 8,3 Hz), 6,3-6,5 (m, 1H), 6,7-6,9 (m, 1H), 7,00 (dd,  $J = 7,9$ ; 21,0 Hz), 7,2-7,3 (m, 5H).

Análisis elemental como  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{F}_3$

Calculado (%): C: 66,96; H: 5,85; N: 6,51.

Encontrado (%): C: 56,85; H: 5,89; N: 6,44.

**Ejemplo 28:** Ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico

A sal de (S)-1-feniletilamina de ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico (1,0 g; e.e. del 99%) se añadieron IPE (20 ml) y ácido clorhídrico (1 mol/l) hasta que el valor del pH llegó a 1, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtuvieron 618 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 99%. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 23.

**Ejemplo 29:** Ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico

A sal de (S)-1-trietilamina de ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico (1,0 g; e.e. del 99%) se añadieron IPE (22 ml) y ácido clorhídrico (1 mol/l) hasta que el valor del pH llegó a 1, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtuvieron 645 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 99%. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 23.

**Ejemplo 30:** Ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico

A sal de (*R*)-1-fenil-2-p-trietilamina de ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico (1,0 g; e.e. del 99%), se añadieron IPE (25 ml) y ácido clorhídrico (1 mol/l) hasta que el valor del pH llegó a 1, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se obtuvieron 510 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 99%. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 23.

**Ejemplo 31:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

Se disolvió ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico (1,1 g; e.e. del 99%) en metanol (10 ml), y a esto se añadió ácido clorhídrico (5 mol/l; 1 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción líquida bajo reflujo durante 6 horas y luego se evaporó el disolvente. Se añadió cloroformo (10 ml) al residuo obtenido. A continuación, se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano normal = 1:4), dando el compuesto del título (1,17 g) en forma de una sustancia oleosa. La pureza óptica del producto fue de un e.e. del 99%. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.

$[\alpha]_D = 49,4^\circ$  (c = 0,119, metanol).

**Ejemplo 32:** (2R)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

Se disolvió ácido (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico (1,1 g; e.e. del 98%) en metanol (10 ml), y a esto se añadió ácido clorhídrico (5 mol/l; 1 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción líquida bajo reflujo durante 6 horas y luego se evaporó el disolvente. Se añadió cloroformo (10 ml) al residuo obtenido. A continuación, se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice

(acetato de etilo-hexano normal = 1:4), dando el compuesto del título (1,17 g) en forma de una sustancia oleosa. La pureza óptica del producto fue de un e.e. del 99%. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.

5 **Ejemplo 33:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de etilo

Se disolvió ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico (219 g; e.e. del 99%) en etanol (2 ml), y a esto se añadió ácido clorhídrico (5 mol/l; 0,2 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción líquida bajo reflujo durante 6 horas y luego se evaporó el disolvente. Se añadió cloroformo (10 ml) al residuo obtenido. A continuación, se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano normal = 1:4), dando el compuesto del título (246 mg) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. La pureza óptica del producto fue de un e.e. del 99%. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 7.

10  
15  $[\alpha]_{\text{D}} = 57,2^\circ$  (c = 0,352, metanol).

**Ejemplo 34:** (2R)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de etilo

Se disolvió ácido (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico (219 g; e.e. del 99%) en etanol (2 ml), y a esto se añadió ácido clorhídrico (5 mol/l; 0,2 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción líquida bajo reflujo durante 6 horas y luego se evaporó el disolvente. Se añadió cloroformo (10 ml) al residuo obtenido. A continuación, se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano normal = 1:4), dando el compuesto del título (245 mg) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. La pureza óptica del producto fue de un e.e. del 98%. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 7.

20  
25

**Ejemplo 35:** Ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico

Se suspendió 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (2,0 g) en una solución de tampón de fosfato 0,1 M (pH 6,5; 400 ml). Tras añadir Proteasa N (fabricada por Amano Seiyaku, procedente de una bacteria perteneciente al género *Bacillus*; 0,4 g), se agitó la mezcla suavemente. Se siguió agitando la mezcla durante 14 horas mientras se mantenía a 30 °C. Tras añadir cloruro de metileno, se filtró la mezcla de reacción líquida a través de celita para eliminar la proteína desnaturalizada y luego se separó. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, se evaporó el disolvente bajo una presión reducida, dando así (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (0,94 g). La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 98%. Por otro lado, se combinaron todas las capas acuosas obtenidas mediante la separación y se ajustaron hasta un pH 2 con ácido clorhídrico al 10%, tras lo que se extrajeron con IPE. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. De este modo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un producto en bruto (0,96 g). La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 96%. Además, se recristalizó el producto bruto en una mezcla de disolventes de éter isopropílico con hexano. De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un e.e. del 100%. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 28.

30  
35  
40

45 **Ejemplo 36:** Ácido (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico

Se suspendió 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (1,0 g) en una solución de tampón de fosfato 0,1 M (pH 6,5; 200 ml). Tras añadir  $\alpha$ -quimiotripsina (fabricada por Sigma; 0,2 g), se agitó la mezcla suavemente. Se siguió agitando la mezcla durante 16 horas mientras se mantenía a 30 °C. Tras añadir cloruro de metileno, se filtró la mezcla de reacción líquida a través de celita para eliminar la proteína desnaturalizada y luego se separó. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, se evaporó el disolvente bajo una presión reducida, dando así (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (0,43 g). La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 98%. Por otro lado, se combinaron todas las capas acuosas obtenidas mediante la separación y se ajustaron hasta un pH 2 con ácido clorhídrico al 10%, tras lo que se extrajeron con IPE. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. De este modo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un producto en bruto (0,47 g). La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 92%. Además, se recristalizó el producto bruto en una mezcla de disolventes de éter isopropílico con hexano. De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un e.e. del 100%.

50  
55  
60

Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 29.

Ejemplos 37 a 42:

65 Las reacciones se llevaron a cabo como en el Ejemplo 36, pero usando diversos sustratos y catalizadores (enzimas

y microorganismos) sometidos a la reacción de hidrólisis asimétrica.

Ej.	Sustrato	Enzima	Tabla		Pureza óptica	e.e.
			Origen	Velocidad de reacción (%)		
					Ácido carboxílico	Éster
19	Metiléster	Proteasa	<i>Rhizopus</i> sp.	47	92 (S)	96 (R)
20	Metiléster	Proteasa	<i>Streptomyces</i> sp.	53	88(S)	97 (R)
21	Etiléster	Proteasa N	<i>Bacillus</i> sp.	46	93 (S)	99 (R)
22	Etiléster	$\alpha$ -Quimiotripsina	Páncreas bovino	48	86 (R)	96 (S)
23	Etiléster	Proteasa	<i>Rhizopus</i> sp.	52	90 (S)	98 (R)
24	Etiléster	Proteasa	<i>Streptomyces</i> sp.	48	91 (S)	97 (R)

#### 5 Ejemplo 43: Ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico

Se cultivaron células microbianas (IAM-1623; *Bacillus subtilis*) en un medio de caldo (pH 7,0; 50 ml) a 30 °C durante 14 horas. Tras retirar el medio por centrifugación del cultivo así obtenido, se liofilizaron las células, dando células liofilizadas. Se suspendió 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (2,0 g) en una solución de tampón de fosfato 0,1 M (pH 6,5; 100 ml). Luego, se añadieron a esto las células microbianas liofilizadas anteriormente descritas (0,2 g) y se agitó suavemente. Se agitó la mezcla durante otras 6 horas, mientras se mantenían a 30 °C. Tras añadir cloruro de metileno, se filtró la mezcla de reacción líquida a través de celita para eliminar así la proteína desnaturalizada, y luego se separó. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego se evaporó el disolvente bajo una presión reducida, dando así ácido metil-(2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico (0,92 g). La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 97%. Por otro lado, se combinaron todas las capas acuosas obtenidas mediante la separación y se ajustaron hasta un pH 2 con ácido clorhídrico el 10%, tras lo que se extrajeron con IPE. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó, dando así el compuesto del título como 0,97 g de cristales incoloros de un producto en bruto. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. de 96%. Además, se recristalizó el producto bruto en una mezcla de disolventes de éter isopropílico con hexano. De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un e.e. del 100%. Los datos espectrales de RMN de <sup>1</sup>H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 28.

#### 25 Ejemplo 44: Ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico

Se cultivaron células microbianas (IFO-1575; *Zygoascus hellenicus*) en un medio MY (pH 6,0; 50 ml) a 30 °C durante 48 horas. Se suspendió 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (1,0 g) en una solución de tampón de fosfato 0,1 M (pH 6,5; 90 ml). Seguidamente, se añadió a esto el cultivo líquido anteriormente descrito (10ml) y se agitó suavemente. Se agitó la mezcla durante otras 16 horas, mientras se mantenía a 30 °C. Luego se trató como en el Ejemplo 43, dando así (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (0,39 g, pureza óptica de un e.e. del 91%) y el compuesto del título (0,45 g, pureza óptica de un e.e. de 84%).

35 Cuando se realizó la misma reacción de hidrólisis asimétrica que la descrita anteriormente, con el uso de IFO8306: *Nannizia gypsea* como las células microbianas, se obtuvo el compuesto del título a una proporción de reacción del 55% (ácido carboxílico con un e.e. del 80% (S), éster con un e.e. del 80% (R)).

40 De igual manera, el compuesto del título se obtuvo a una proporción de reacción del 44% (ácido carboxílico con un e.e. del 92% (S), éster con un e.e. del 60% (R)) con el uso de IFO-12883: *Actinomyces leporis*. Además, el compuesto del título se obtuvo a una proporción de reacción del 37% (ácido carboxílico con un e.e. del 91% (S), éster con un e.e. del 50% (R)) con el uso de NRZC1271: *Penicillium chrysogenum*. Los datos espectrales de RMN de <sup>1</sup>H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 28.

#### Ejemplo 45: 2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

45 Se disolvió (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (100 mg, e.e. del 38%) en tolueno (2 ml), y a esto se añadió 1,8-di-azabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 71,8 mg) a temperatura ambiente. Luego se agitó la mezcla de reacción líquida a 110 °C durante 16 horas. Tras añadir ácido clorhídrico (1 mol/l; 1 ml) a la mezcla de reacción líquida, se extrajo la capa acuosa con tolueno. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano normal = 1:4), dando así el compuesto del título (86,8 mg) en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 0%. Los datos espectrales de RMN de <sup>1</sup>H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.

Ejemplo 46: 2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

Se disolvió (2*R*)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (50 mg, e.e. del 57%) en *N,N*-dimetilformamida (DMF; 1 ml) y, a esto se añadió carbonato de potasio (63,2 mg) a temperatura ambiente. Luego se agitó la mezcla de reacción líquida a 110 °C durante 19 horas. Tras añadir agua a la mezcla de reacción líquida, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano normal = 1:4), dando así el compuesto del título (42,5 mg) en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 0%. Los datos espectrales de RMN de <sup>1</sup>H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.

Ejemplo 47: 2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propionato de metilo

Se disolvió (2*R*)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (200 mg, e.e. del 57%) en dimetilacetamida (DMAc; 3 ml), y a esto se añadió carbonato de potasio (474,1 mg) a temperatura ambiente. Luego se agitó la mezcla de reacción líquida a 95 °C durante 19 horas. Tras añadir agua a la mezcla de reacción líquida, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano normal = 1:4), dando así el compuesto del título (179 mg) en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 0%. Los datos espectrales de RMN de <sup>1</sup>H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.

Ejemplo 48: Ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico

Se suspendió *tert*-butóxido de potasio (123,4 mg) en DMAc (2 ml). Bajo una refrigeración con hielo, se añadió una solución de (2*R*)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (223 mg, e.e. del 91%) en DMAc (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción líquida a la misma temperatura durante 1 hora. Luego se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (3 mol/l; 2 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se ajustó la mezcla de reacción líquida hasta un pH 2 con una solución acuosa de ácido clorhídrico (3 mol/l) y luego se extrajo con IPE. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. Se recristalizó el producto en bruto así obtenido en una mezcla de disolventes de cloruro de metileno con hexano normal, dando así el compuesto del título (206 mg) en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 0%. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 23.

Ejemplo 49: Ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico

Se disolvió (2*R*)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (223 mg, e.e. del 91%) en DMAc (3 ml) y, a esto se añadió carbonato de potasio (474,1 mg) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción líquida a 95 °C durante 19 horas. Tras añadir una solución acuosa de hidróxido de sodio (3 mol/l), se agitó la mezcla de reacción líquida durante 1 hora y luego se ajustó hasta un pH 2 con ácido clorhídrico (3 mol/l), tras lo que se extrajo con IPE. A continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se recristalizó el producto en bruto así obtenido en una mezcla de disolventes de cloruro de metileno con hexano normal, dando así el compuesto del título (198 mg) en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue de un e.e. del 0%. Los diversos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 23.

Ejemplo 50: Ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico

Se suspendió carbonato de potasio (1,66 g) en DMAc (18 ml). A continuación, se vertió a esto una solución (5 ml) de (2*R*)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (2,33 g, e.e. del 54%) en DMAc. Se agitó la mezcla de reacción líquida a la misma temperatura durante 2 horas. Luego se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (3 mol/l; 2 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se ajustó la mezcla de reacción líquida hasta un pH 2 con ácido clorhídrico (6 mol/l), luego se extrajo con *t*-butiléter metílico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se disolvió el producto en bruto así obtenido en acetato de etilo (12 ml) y se vertió en una solución (10 ml) de ciclohexilamina (991, 8 mg) en acetato de etilo a 60 °C durante 30 minutos. Luego se agitó la mezcla de reacción líquida a la misma temperatura durante 2 horas y se recogió la sal de ciclohexilamina del ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico (2,74 g) así precipitada por filtración.

Los datos de la sal de ciclohexilamina del ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propiónico son los siguientes.

60	Análisis elemental como C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
	Calculado (%): C: 56,59; H: 6,65; N: 8,80
	Encontrado (%): C: 56,52; H: 6,67; N: 8,77

65 RMN de <sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,11-2,05 (m, 16H), 2,90-3,13 (m, 1H), 3,73-3,86 (m, 1H), 6,30-6,47 (m, 1H), 6,75-6,89 (m, 1H).

Seguidamente, se añadió ácido clorhídrico (6 mol/l) a esta sal de ciclohexilamina y se extrajo la mezcla con *t*-butiléter metílico (MTBE), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, el compuesto del título (1,92 g) se obtuvo en forma de cristales incoloros. Su pureza óptica fue de un e.e. del 0%.

5 **Ejemplo 51:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilín)-1-propanol

Bajo una refrigeración con hielo, se disolvió borohidruro de sodio (1,2 g) en IPA (50 ml). Tras añadir metanol (5 ml), se vertió a esto una solución del compuesto (5,0 g) obtenido en el Ejemplo 1 en IPA. Luego se calentó la mezcla de reacción líquida hasta 50 °C y se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió ácido clorhídrico (1 mol/l) y se agitó la mezcla durante un rato. A continuación, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando 3,7 g (84%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

10  
15  
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz, δ): 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,77 (sa, 1H), 3,55-3,71 (m, 4H), 6,39-6,48 (m, 1H), 6,75-6,87 (m, 1H) IR: 3394, 2967, 2933 cm<sup>-1</sup>  
EM; m/z:205 (M+)

**Ejemplo 52:** (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)propanol

20 A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en tolueno (0,2 ml). Luego se añadió una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)propionato de metilo (200mg, e.e. del 99,8%) en tolueno a la solución. Tras agitar metanol (137,4 mg), se agitó la mezcla de reacción líquida durante 6 horas. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción líquida tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 162,9 mg (e.e. del 99,8%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos espectrales de RMN de <sup>1</sup>H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

25

30 **Ejemplo 53:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilín)propanol

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en clorobenceno (0,2 ml). Luego se añadió una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)propionato de metilo (200 mg, e.e. del 99,8%) en clorobenceno a la solución. Tras añadir metanol (137,4 mg), se agitó la mezcla de reacción líquida durante 6 horas. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción líquida tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 162,9 mg (e.e. del 99,8%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos espectrales de RMN de <sup>1</sup>H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

35

40 **Ejemplo 54:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilín)propanol

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en hexano (0,2 ml). Luego se añadió una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)propionato de metilo (200 mg, e.e. del 99,8%) en hexano a la solución. Tras añadir metanol (137,4 mg), se agitó la mezcla de reacción líquida durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción líquida tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 176 mg (e.e. del 99,8%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos espectrales de RMN de <sup>1</sup>H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

45  
50

**Ejemplo 55:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilín)propanol

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en ciclohexano (0,2 ml). Luego se añadió una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)propionato de metilo (200 mg, e.e. del 99,8%) en ciclohexano a la solución. Tras añadir metanol (137,4 mg), se agitó la mezcla de reacción líquida durante 6 horas. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción líquida tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 176 mg (e.e. del 99,8%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos espectrales de RMN de <sup>1</sup>H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

55  
60

**Ejemplo 56:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilín)propanol

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en IPE (0,2 ml). Luego se añadió una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)propionato de metilo (200 mg, e.e. del 99,8%) en IPE a la solución. Tras añadir metanol (137,4 mg), se agitó la mezcla de reacción líquida durante 2 horas. A continuación, se añadió

65

agua a la mezcla de reacción líquida tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 176 mg (e.e. del 99,8%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

**Ejemplo 57:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propanol

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en *t*-butiléter metílico (0,2 ml). Luego se añadió una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (200 mg, e.e. del 99,8%) en *t*-butiléter metílico a la solución. Tras añadir metanol (137,4 mg), se agitó la mezcla de reacción líquida durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción líquida tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 176 mg (e.e. del 99,8%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

**Ejemplo 58:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propanol

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en THF (0,2 ml). Luego se añadió una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (200 mg, e.e. del 99,8%) en THF a la solución. Tras añadir metanol (137,4 mg), se agitó la mezcla de reacción líquida durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción líquida, tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 176 mg (e.e. del 99,8%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

**Ejemplo 59:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propanol

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en 1,2-dimetoxietano (0,2 ml). Luego se añadió una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (200 mg, e.e. del 99,8%) en DME a la solución. Tras añadir metanol (137,4 mg), se agitó la mezcla de reacción líquida durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción líquida tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 176 mg (e.e. del 99,8%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

**Ejemplo 60:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propanol

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en cloroformo (0,2 ml). Luego se añadió una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (200 mg, e.e. del 99,8%) en cloroformo a la solución. Tras añadir metanol (137,4 mg), se agitó la mezcla de reacción líquida durante 6 horas. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción líquida, tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 137,3 mg (e.e. del 99,8%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

**Ejemplo 61:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propanol

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en cloruro de metileno (0,2 ml). Luego se añadió una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (200 mg, e.e. del 99,8%) en cloruro de metileno a la solución. Tras añadir metanol (137,4 mg), se agitó la mezcla de reacción líquida durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción líquida, tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 159,8 mg (e.e. del 99,8%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

**Ejemplo 62:** (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propanol

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en 1,2-dicloroetano (EDC, 0,2 ml). Luego se añadió una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (200 mg, e.e. del 99,8%) en EDC a la solución. Tras añadir metanol (137,4 mg), se agitó la mezcla de reacción líquida durante 1 hora. A continuación,

se añadió agua a la mezcla de reacción líquida tras lo que se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 159,8 mg (e.e. del 99,8%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos espectrales de RMN de  $^1\text{H}$  y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

**Ejemplo 78:** (3S)-(+)-7,8-Difluoro-3,4-dihidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazina

A DMF (2 ml), se añadió hidruro de sodio (39 mg) y se calentó la mezcla hasta 60 °C en un baño de aceite. A continuación, a esto se vertió una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 51 en DMF y se agitó la mezcla obtenida durante 1 hora. Tras tratarla de una manera convencional, se sometió la mezcla a cromatografía en columna de gel de sílice, dando 60 mg (66%) del compuesto del título. La pureza óptica determinada mediante CLAR fue de un e.e. >94%. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los de una muestra sintetizada por separado.

**Ejemplo 79:** (3S)-(+)-7,8-Difluoro-3,4-dihidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazina

A DMF (2 ml), se añadió *terc*-butóxido de potasio (110 mg) bajo refrigeración con hielo. A continuación, se vertió a esto una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 51 en DMF, y se agitó la mezcla obtenida durante 30 minutos. Tras tratarla de una manera convencional, se sometió la mezcla a cromatografía en columna de gel de sílice, dando 72 mg (79%) del compuesto del título. La pureza óptica determinada mediante CLAR fue de un e.e. >94%. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los de una muestra sintetizada por separado.

**Ejemplo 80:** (3S)-7,8-Difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina-*p*-toluenosulfonato

A *terc*-butóxido de sodio (t-BuONa; 748 mg), se añadió DMAc (8 ml). Tras disolver mediante calentamiento a 80 °C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; e.e. del 99,8%) en DMAc (2 ml) a la misma temperatura. Tras agitar durante 30 minutos y enfriar dejando reposar, se añadió agua (30 ml) a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (AcOEt; 20 ml) tres veces. Se concentró la capa orgánica así extraída bajo una presión reducida. Se vertió la solución obtenida en una solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (927,5 mg) en AcOEt (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante otra hora más, se recogieron cristales mediante filtración mientras se lavaba con AcOEt (7 ml). Se secó el producto húmedo así obtenido bajo una presión reducida, dando el compuesto del título (1,6 g) en forma de cristales incoloros.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,43 (d, 3H,  $J = 5,7$  Hz), 2,34 (d, 3H,  $J = 12,2$  Hz), 3,85-3,89 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 6,77-6,89 (m, 1H)

Punto de fusión: 131 a 133 °C (descomposición)

Análisis elemental como  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$

Calculado (%): C: 53,77; H: 4,79; N: 3,92%

Encontrado (%): C: 53,80; H: 4,81; N: 3,86%

**Ejemplo 81:** (3S)-7,8-Difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazin-*p*-toluenosulfonato

A *terc*-butóxido de potasio (t-BuOK; 1,24 g), se añadió DMF (18 ml). Tras disolver mediante calentamiento a 80 °C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; e.e. del 99,8%) en DMF (2 ml) a la misma temperatura. Tras agitar durante 30 minutos y enfriar dejando reposar, se añadió agua (40 ml) a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla resultante con AcOEt (20 ml) tres veces. Se concentró la capa orgánica así extraída bajo una presión reducida. Se vertió la solución obtenida en una solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (927,5 mg) en AcOEt (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora más, se recogieron cristales mediante filtración mientras se lavaba con AcOEt (7 ml). Se secaron los cristales así obtenidos bajo una presión reducida, dando el compuesto del título (1,39 g) en forma de cristales incoloros. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 80.

**Ejemplo 82:** *p*-Toluenosulfonato de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina

A hidruro de sodio (NaH; 262 mg), se añadió DMF (18 ml). Tras disolver mediante calentamiento a 80 °C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; e.e. del 99,8%) en DMF (2 ml) a la misma temperatura. Tras agitar durante 30 minutos y enfriar dejando reposar, se añadió agua (40 ml) a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla resultante con AcOEt (20 ml) tres veces. Se concentró la capa orgánica así extraída bajo una presión reducida. Se vertió la solución obtenida en una solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (927,5 mg) en AcOEt (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora más, se recogieron cristales mediante filtración mientras se lavaba con AcOEt (7 ml). Se secaron los cristales así obtenidos bajo una presión reducida, dando el compuesto del título (1,14 g) en forma de cristales incoloros. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 80.

Ejemplo 83: (3S)-7,8-Difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina

Se suspendió *p*-toluenosulfonato de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina (1 g) en AcOEt (10 ml) y luego se añadió a esto una solución acuosa de bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>; 10 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se extrajo la mezcla con AcOEt. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo una presión reducida, dando así el compuesto del título (516 mg, e.e. del 99,8%) en forma de una sustancia oleosa amarilla.

RMN de <sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,16 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,28 (ddd, 1H, *J* = 2,3; 4,7; 8,9 Hz), 6,50-6,80 (m, 1H).

10 Ejemplo 84: Metanosulfonato de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina

A t-BuONa (748 mg), se añadió DMAc (8 ml). Tras disolver mediante calentamiento hasta 80 °C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g, e.e. del 99,8%) en DMAc (2 ml) a la misma temperatura. Tras agitar durante 30 minutos y enfriar dejando reposar, se añadió a esto agua (30 ml) a temperatura ambiente. 15 Tras extraer la mezcla resultante con AcOEt (20 ml) tres veces. Se combinaron las capas orgánicas y se concentraron bajo una presión reducida. Se añadió la solución obtenida a una solución de ácido metanosulfónico (468,4 mg) en AcOEt (5 ml). Tras agitar durante una hora más a temperatura ambiente, se recogieron cristales mediante filtración mientras se lavaba con AcOEt (5 ml). Se secó el producto húmedo así obtenido, dando el compuesto del título (960,4 mg) en forma de cristales incoloros.

20 RMN de <sup>1</sup>H (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,45 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 2,68 (s, 3H), 3,89-3,93 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H, *J* = 8,9; 12,2 Hz), 4,57 (dd, 1H, *J* = 2,7; 11,9 Hz), 6,96-7,15 (m, 2H).

Punto de fusión: 131 a 133 °C (descomposición)

25 Análisis elemental como C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S  
Calculado (%): C: 42,70; H: 4,66%; N: 4,98%  
Encontrado (%): C: 42,70; H: 4,66%; N: 4,92%

Ejemplo 85: Metanosulfonato de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina

30 A t-BuOK (1,24 g), se añadió DMF (18 ml). Tras disolver mediante calentamiento a 80 °C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; e.e. del 99,8%) en DMF (2 ml) a la misma temperatura. Tras agitar durante 30 minutos y enfriar dejando reposar, se añadió agua (30 ml) a temperatura ambiente. Se extrajo la 35 mezcla resultante con AcOEt (20 ml) tres veces. Se combinaron las capas orgánicas y se concentraron bajo una presión reducida. Se vertió la solución obtenida en una solución de ácido metanosulfónico (468,4 mg) en AcOEt (5 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora más, se recogieron cristales mediante filtración mientras se lavaba con AcOEt (5 ml). Se secó el producto húmedo así obtenido bajo una presión reducida, dando el compuesto del título (875 mg) en forma de cristales incoloros. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 84.

40 Ejemplo 86: Metanosulfonato de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina

A NaH (262 mg), se añadió DMF (18 ml). Tras disolver mediante calentamiento a 80 °C, a esto se añadió una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; e.e. del 99,8%) en DMF (2 ml) a la misma temperatura. Tras 45 agitar durante 30 minutos y enfriar dejando reposar, se añadió agua (30 ml) a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla resultante con AcOEt (20 ml) tres veces. Se combinaron las capas orgánicas y se concentraron bajo una presión reducida. Se vertió la solución obtenida en una solución de ácido metanosulfónico (468,4 mg) en AcOEt (5 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora más, se recogieron cristales mediante filtración mientras se lavaba con AcOEt (5 ml). Se secó el producto húmedo así obtenido bajo una presión reducida, dando el 50 compuesto del título (894 mg) en forma de cristales incoloros. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 84.

Ejemplo 87: (3S)-7,8-Difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina

55 Se suspendió *p*-toluenosulfonato de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina (1 g) en AcOEt (10 ml) y luego se añadió a esto una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se extrajo la mezcla con AcOEt. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo una presión reducida, dando así el compuesto del título (645,2 mg, e.e. del 99,8%) en forma de una sustancia oleosa amarilla. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 83.

60 Ejemplo 88: (±)-Alcanforsulfonato de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina

A t-BuONa (748 mg), se añadió DMAc (8 ml). Tras disolver mediante calentamiento a 80 °C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; e.e. del 99,8%) en DMAc (2 ml) a la misma temperatura. Tras 65 agitar durante 30 minutos y enfriar dejando reposar, se añadió agua (30 ml) a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla resultante con AcOEt (20 ml) tres veces. Se combinaron las capas orgánicas y se concentraron bajo una presión reducida. Se vertió la solución obtenida en una solución de ácido (±)-alcanforsulfónico (1,137 g) en EtOH al

5% (etanol)/AcOEt (7 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora más, se recogieron cristales mediante filtración mientras se lavaba con AcOEt (7 ml). Se secó el producto húmedo así obtenido bajo una presión reducida, dando el compuesto del título (1,8 g) en forma de cristales incoloros.

RMN de <sup>1</sup>H (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 0,613 (s, 3H), 0,847 (s, 3H), 1,36-1,46 (m, 1H), 1,45 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,88 (d, 1H, *J* = 18,4 Hz), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,76 (d, 1H, *J* = 14,6 Hz), 3,27 (d, 1H, *J* = 14,6 Hz), 3,85-3,97 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H, *J* = 8,6; 12,2 Hz), 4,57 (dd, 1H, *J* = 2,7; 11,9 Hz), 6,49-7,19 (m, 2H).

Punto de fusión: 232 a 236 °C (descomposición)

Análisis elemental como C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S

Calculado (%): C: 54,66; H: 6,04; N: 3,36%

Encontrado (%): C: 54,63; H: 6,04; N: 3,29%

Ejemplo 89: (±)-Alcanforsulfonato de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina

15 A t-BuOK (1,24 g), se añadió DMF (18 ml). Tras disolver mediante calentamiento a 80 °C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; e.e. del 99,8%) en DMF (2 ml) a la misma temperatura. Tras agitar durante 30 minutos y enfriar dejando reposar, se añadió agua (30 ml) a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla resultante con AcOEt (20 ml) tres veces. Se combinaron las capas orgánicas y se concentraron bajo una presión reducida. Se vertió la solución obtenida en una solución de ácido (±)-alcanforsulfónico (1,137 g) en EtOH al 5%/AcOEt (7 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora más, se recogieron cristales mediante filtración mientras se lavaba con AcOEt (7 ml). Se secó el producto húmedo así obtenido bajo una presión reducida, dando el compuesto del título (1,72 g) en forma de cristales incoloros. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 88.

25 Ejemplo 90: (±)-Alcanforsulfonato de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina

30 A NaH (242 mg), se añadió DMF (18 ml). Tras disolver mediante calentamiento a 80 °C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; e.e. del 99,8%) en DMF (2 ml) a la misma temperatura. Tras agitar durante 30 minutos y enfriar dejando reposar, se añadió agua (30 ml) a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla resultante con AcOEt (20 ml) tres veces. Se concentró la capa orgánica así extraída bajo una presión reducida. Se vertió la solución obtenida en una solución de ácido (±)-alcanforsulfónico (1,137 g) en EtOH al 5%/AcOEt (7 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora más, se recogieron cristales mediante filtración mientras se lavaba con AcOEt (7 ml). Se secó el producto húmedo así obtenido bajo una presión reducida, dando el compuesto del título (1,41 g) en forma de cristales incoloros. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 88.

Ejemplo 91: (3S)-7,8-Difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina

40 Se suspendió *p*-toluenosulfonato de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina (1 g) en AcOEt (10 ml) y luego se añadió a esto una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se extrajo la mezcla con AcOEt. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo una presión reducida, dando así el compuesto del título (438,9 mg, e.e. del 99,8%) en forma de una sustancia oleosa amarilla. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 83.

45 Ejemplo 92: [(3S)-7,8-Difluoro-3-metil-2,3-dihidro-4H-[1,4]benzoxazin-4-il]metilenmalonato de dietilo

50 A DMF (2,5 ml), se añadió *tert*-butóxido de potasio (75 mg) bajo refrigeración con hielo. Tras verter una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 78 y etoximetilenmalonato de dietilo (233 mg) en DMF (0,5 ml), se agitó la mezcla resultante durante 2 horas. Tras tratarla de una manera convencional, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 153 mg (88%) del compuesto del título en forma de un producto oleoso. Las constantes físicas de los compuestos obtenidos fueron idénticas a las de los descritos en la patente japonesa N° 2.769.174.

55 Ejemplo 93: [(3S)-7,8-Difluoro-3-metil-2,3-dihidro-4H-[1,4]benzoxazin-4-il]metilenmalonato de dietilo

60 Se disolvieron 1,20 g (e.e. del 99,8%) de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina en tolueno (0,5 ml). Tras añadir etoximetilenmalonato de dietilo (1,92 g), se agitó la mezcla a 120 durante 30 minutos y luego a 140 °C bajo una presión reducida durante 30 minutos. Se sometió el residuo a una cromatografía de columna sobre gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 2,19 g (e.e. del 99,8%) del compuesto del título en forma de un producto oleoso amarillo. Las constantes físicas de los compuestos obtenidos fueron idénticas a las de los descritos en la patente japonesa N° 2.769.174.

**Ejemplo 94: 4-Nitrobenzoato de 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propilo**

Se disolvió 4-nitrobenzoato de 2-hidroxiopropilo (225 mg) en diclorometano (1 ml) por agitación. A -50 °C, se añadió a esto una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (339 mg) disuelto en diclorometano (1 ml). Tras agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se evaporó el diclorometano bajo una presión reducida a 0 °C. Tras disolver el residuo en diclorometano (1 ml), se vertió a esto una solución de 2,3,4-trifluoroanilina (147,1 mg) disuelta en diclorometano (1 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió diclorometano (10 ml) a la solución, tras lo que se lavó con agua (10 ml). Se concentró la capa de diclorometano bajo una presión reducida, y se separó y purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 159,4 mg (45%) del compuesto del título en forma de cristales amarillos.

RMN de <sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (d, 6,6 Hz, 3H), 3,76-3,92 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 5,3; 11,2 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 5,3; 11,2 Hz, 1H), 6,46-6,55 (m, 1H), 6,77-6,88 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 2,0; 6,9 Hz, 2H), 8,29 (dd, J = 2,0; 6,9 Hz, 1H).

**Ejemplo 95: 2-(2,3,4-Trifluoroanilil)propanol**

Se añadieron 4-nitrobenzoato de 2-(2,3,4-trifluoroanilil)propilo (50 mg) e hidróxido de potasio (11,8 mg) a metanol (2 ml) y se disolvieron por agitación. Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras evaporar el metanol bajo una presión reducida, se añadieron cloroformo (5 ml) y agua (5 ml), y se separó la mezcla resultante. Se concentró la capa de cloroformo y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, dando así 19,8 mg (69,1%) del compuesto del título en forma de un producto oleoso incoloro.

RMN de <sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 3,55-3,74 (m, 4H), 6,3-6,5 (m, 1H), 6,76-6,87 (m, 1H).

**Ejemplo 96: 4-Nitrobenzoato de 2-hidroxiopropanol**

Se disolvió 2-hidroxiopropanol (4,57 g) en tolueno (80 ml) por agitación y a esto se vertió trietilamina (6,68 g) a 0 °C. Tras agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió lentamente a esto una solución de cloruro de *p*-nitrobenzoilo (11,4 g) disuelto en tolueno (12 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A continuación, se añadió diclorometano (50 ml) y se disolvieron los cristales así precipitados. Se lavó la solución con una solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio (100 ml) y luego con una solución acuosa de ácido clorhídrico (0,5 mol/l). Se concentró la capa orgánica así obtenida y se disolvió el residuo en tolueno (45 ml) por calentamiento. Luego se enfrió dejándolo reposar a temperatura ambiente durante la cristalización. Se recogieron los cristales así precipitados mediante filtración y se secaron bajo una presión reducida, dando 6,90 g (51%) del compuesto del título en forma de cristales amarillos.

RMN de <sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (d, 3,6 Hz, 3H), 4,24-4,42 (m, 3H), 8,22-8,33 (m, 4H).

**Ejemplo 97: Etiléster de ácido (3S)-(-)-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico**

A *S*-(-)-7,8-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-4H-[1,4]benzoxazina (15,8 g), se añadió etoximetilmalonato de dietilo (24,0 g) y se agitó la mezcla bajo una presión reducida a una temperatura de 130 a 140 °C durante 1 hora. Tras enfriar, se disolvió la mezcla de reacción líquida en anhídrido acético (50 ml). Bajo refrigeración con hielo y agitación, se añadió a esto una mezcla líquida (80 ml) de anhídrido acético y ácido sulfúrico concentrado (2:1, V/V) en porciones. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agitó a una temperatura del baño de 50 a 60 °C durante 30 minutos. Tras añadir agua con hielo, se neutralizó la mezcla de reacción líquida mediante la adición de carbonato de potasio en polvo y se extrajo con cloroformo. Se lavó el extracto sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre mirabilita. Tras evaporar el cloroformo, se añadió éter dietílico al residuo. Se recogieron cristales mediante filtración, dando 20,0 g del compuesto del título.

Punto de fusión: 257 a 258 °C

[α]<sub>D</sub> = -68,1° (c = 0,250, ácido acético)

**Ejemplo 98: Ácido (3S)-(-)-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico**

Se disolvió el compuesto de éster (19,5 g) obtenido anteriormente en ácido acético (150 ml). Tras añadir ácido clorhídrico conc. (400 ml), se sometió la mezcla a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar, se recogieron los cristales así precipitados mediante filtración y se lavaron sucesivamente con agua, etanol y éter dietílico tras lo que se secaron, dando 16,2 g del ácido carboxílico del título.

Punto de fusión > 300 °C.

[α]<sub>D</sub> = -65,6° (c = 0,985, DMSO).

**Ejemplo 99: Ácido (3S)-(-)-9-fluoro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico (levofloxacin)**

Se suspendió el ácido carboxílico (14,3 g) obtenido anteriormente en éter dietílico (600 ml). Tras añadir complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (70 ml), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras retirar el sobrenadante por decantación, se recogió el residuo mediante filtración añadiendo éter dietílico y se lavó con éter

dietílico, tras lo que se secó. Luego se disolvió en dimetilsulfóxido (100 ml). Tras añadir trietilamina (14,2 ml) y *N*-metilpiperazina (7,3 ml), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras evaporar el disolvente bajo una presión reducida, se añadió éter dietílico al residuo. Se suspendió el polvo amarillo así recogido mediante filtración en metanol al 95% (400 ml), y a esto se añadió trietilamina (25 ml). Tras calentar bajo reflujo durante

5 25 horas, se evaporó el disolvente bajo una presión reducida. Se disolvió el residuo en ácido clorhídrico al 10% (500 ml), se lavó con cloroformo tres veces y luego se ajustó hasta un pH 11 con una solución acuosa de hidróxido de sodio (4 mol/l). A continuación, se volvió a ajustar hasta pH 7,3 con ácido clorhídrico (1 mol/l), se extrajo con cloroformo (3 x 2000 ml), y se secó sobre mirabilita. Tras evaporar el cloroformo, se recristalizó el sólido cristalino así obtenido en etanol-éter dietílico, dando así 12,0 g del compuesto del título (levofloxacin).

10 Punto de fusión: 226 a 230 °C (descomposición)  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -76,9° (c = 0,655, NaOH (0,05 mol/l)).

Ejemplo 100: Ácido (3*S*)-(-)-9-fluoro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7*H*-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico (levofloxacin)

15 Se disolvió ácido (S)-(-)-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7*H*-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico (281 mg) en éter dietílico (30 ml). Bajo agitación a temperatura ambiente, se añadió a esto complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico en un gran exceso y se hizo reaccionar la mezcla durante 45 minutos. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó bajo una presión reducida, dando así un compuesto de

20 quelato de boro.  
Punto de descomposición > 300 °C  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -9,4° (c = 0,490, DMSO)

Análisis elemental como C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>BF<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>

25 Calculado (%): C: 47,46; H: 2,46; N: 4,26  
Encontrado (%): C: 47,68; H: 2,59; N: 4,32

Se disolvió este compuesto de quelato (310 mg) en dimetilsulfóxido (6 ml) y trietilamina (0,32 ml), y a esto se añadió *N*-metilpiperazina (0,13 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 17 horas y luego solidificó hasta la sequedad bajo una presión reducida. Se lavó el residuo con éter dietílico y se disolvió en etanol al 95% (20 ml) que contenía trietilamina (0,5 ml), tras lo que se calentó bajo reflujo durante 8 horas. Tras enfriar, se disolvió el residuo obtenido por la solidificación hasta la sequedad en ácido clorhídrico diluido (5%) y se separó mediante agitación junto con cloroformo. Se ajustó la capa acuosa hasta un pH 11 con hidróxido de sodio (1 mol/l) y luego a un pH 7,4 con ácido clorhídrico (1 mol/l). Luego se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml), y se secó sobre mirabilita. Tras evaporar el cloroformo, se recristalizó el polvo así obtenido en etanol-éter dietílico, dando así 120 mg del compuesto del título en forma de agujas finas transparentes. Punto de fusión: 225 a 227°C (descomposición)

Análisis elemental como C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

40 Calculado (%): C: 58,37; H: 5,72; N: 11,35  
Encontrado (%): C: 58,17; H: 5,58; N: 11,27

Ejemplo 101: Complejo de quelato de difluoruro de boro y ácido (3*S*)-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7*H*-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico

45 Se mezcló (7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2*H*-[1,4]benzoxazin-4-il)metilenmalonato de (S)-dietilo (2 g) con anhídrido acético (2 ml). A 140 °C, se añadió a esto complejo de trifluoruro de boro al 47%/tetrahidrofurano (0,8 ml), y se agitó la mezcla resultante bajo calentamiento a la misma temperatura durante 1 hora. Tras evaporar las materias de bajo punto de ebullición así formadas, se enfrió la mezcla de reacción líquida hasta la temperatura ambiente. Tras añadir acetona (10 ml), se agitó la mezcla de reacción líquida a la misma temperatura durante 30 minutos. Se recogieron los cristales así precipitados y se lavaron con acetona, dando 1,55 g del compuesto del título.

Ejemplo 102: Ácido (3*S*)-(-)-9-fluoro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7*H*-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico (levofloxacin)

55 Se disolvieron ácido (S)-(-)-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7*H*-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico (21 mg) y *N*-metilpiperazina (30 mg) en dimetilsulfóxido anhidro (3 ml) y se agitó a una temperatura de 130 a 140 °C durante 1 hora. Tras evaporar el disolvente, se añadió etanol (2 ml) al residuo. Se recogió el sólido así precipitado por filtración y se lavó sucesivamente con una pequeña cantidad de etanol y éter. Se sometieron 14 mg del polvo obtenido a una cromatografía en columna sobre gel de sílice con el uso de 5 g de gel de sílice y se eluyeron con una solución de la capa inferior de cloroformo-metanol-agua (7:3:1), dando así ácido (S)-(-)-9-fluoro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7*H*-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico. Se dividió el licor madre de la filtración anteriormente descrita y se sometió a una cromatografía de capa fina (gel de sílice, 20 x 20 cm, 0,5 mm), purificando así mediante revelado con una solución de capa inferior de cloroformo-metanol-agua (15:3:1). Se combinaron los productos, dando así 14 mg de cristales del compuesto diana. Punto de fusión: 220 a 228° C (descomposición).

65

## ES 2 409 383 T3

Análisis elemental como  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

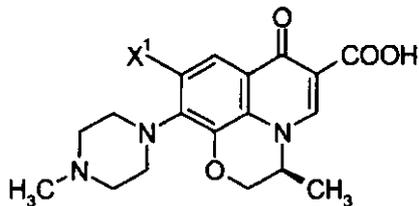
Calculado (%): C: 59,82; H: 5,58; N: 11,63

Encontrado (%): C: 60,01; H: 5,69; N: 11,53

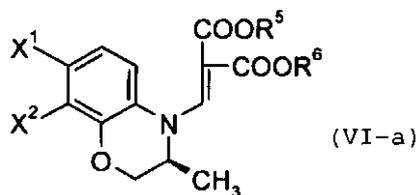
- 5 **EM** (m/e); 361 ( $M^+$ )  
RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1,63 (3H, d,  $J = 7$  Hz), 2,38 (3H, s), 2,54-2,60 (4H, m), 3,40-3,44 (4H, m), 4,35-4,52 (3H, m), **7,76** (1H, d), 8,64 (1H, s).

REIVINDICACIONES

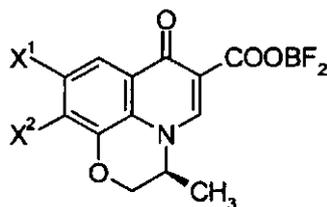
1. Un proceso para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula:



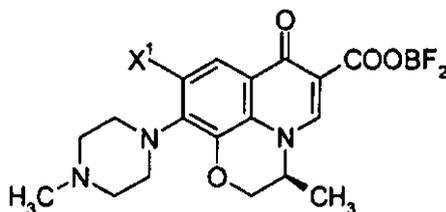
5 que comprende obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (VI-a) mediante cualquiera de los siguientes Procesos C, D, F, H1, H2 y J:



10 tratar este compuesto con un compuesto de trifluoruro de boro para convertirlo de este modo en un compuesto de quelato de boro representado por la siguiente fórmula:



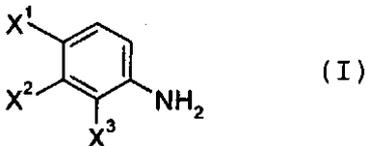
hacer reaccionar este compuesto con 4-metilpiperazina para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



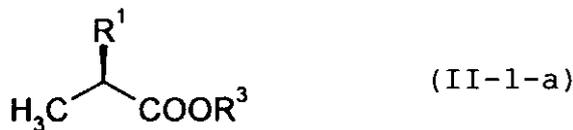
15 y seguidamente, escindir y eliminar el quelato de boro de este compuesto:

Proceso C:

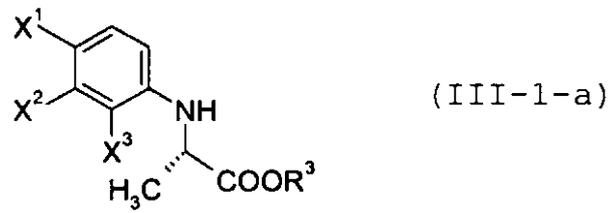
un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



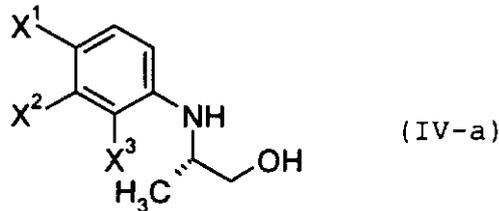
20 con un compuesto representado por la fórmula (II-1-a) en presencia de una base:



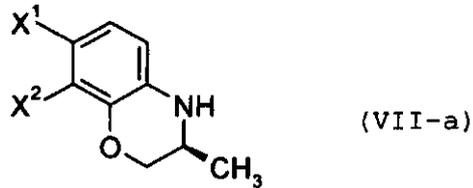
25 para dar un compuesto representado por la fórmula (III-1-a):



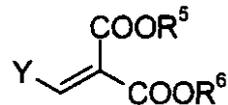
reducir este compuesto en un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



5 tratar este compuesto en presencia de una base para dar un compuesto representado por la fórmula (VII-a):

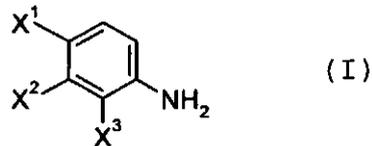


y hacer reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula:

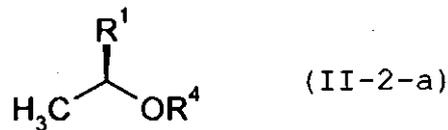


10 Proceso D:

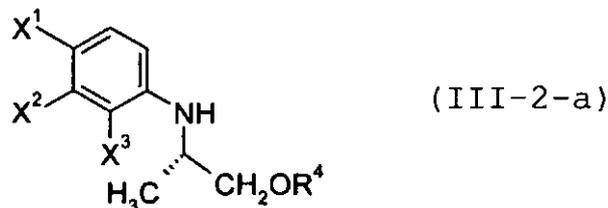
un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



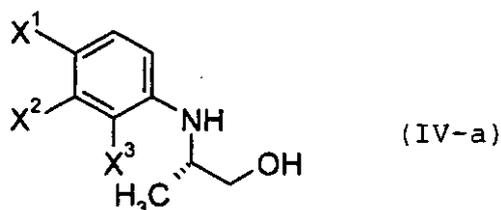
15 con un compuesto representado por la fórmula (II-2-a) en presencia de una base:



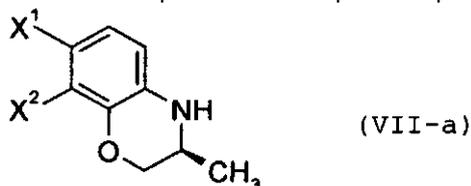
para dar un compuesto representado por la fórmula (III-2-a):



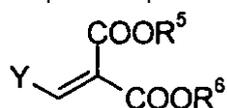
20 eliminar el grupo protector de hidroxilo de este compuesto para dar un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



tratar este compuesto en presencia de una base para dar un compuesto representado por la fórmula (VII-a):



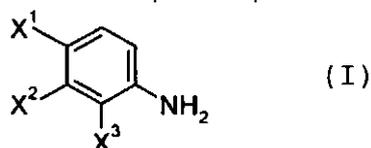
y hacer reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



5

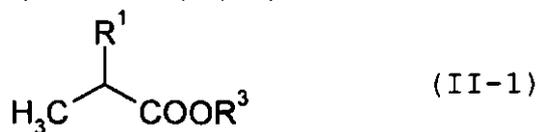
Proceso F:

un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):

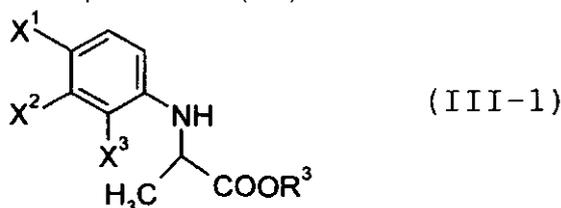


10

con un compuesto representado por la fórmula (II-1) en presencia de una base:



para dar un compuesto representado por la fórmula (III-1):



15

y seguidamente, someter este compuesto al siguiente Método 1 o 2;

Método 1:

20

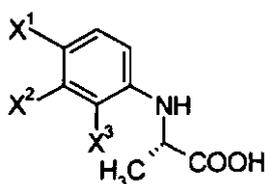
en caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) donde R<sup>3</sup> no es un átomo de hidrógeno, un método que comprende tratar este compuesto con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo y, una vez completado este tratamiento, aislar el producto de la mezcla líquida tratada; donde la enzima es una esterasa, proteasa o quimiotripsina procedente de una bacteria del género *Bacillus*, *Micrococcus* o *Actinomyces*; un hongo del género *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Nannizia* o *Penicillium*; o una levadura del género *Candida*, *Saccharomyces* o *Zygoascus*;

25

Método 2:

30

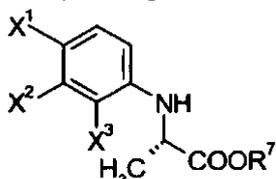
en caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) donde R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un método que comprende resolver ópticamente este compuesto mediante la reacción con una base orgánica ópticamente activa; para obtener un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



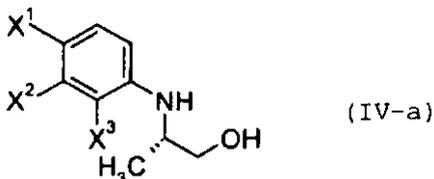
esterificar este compuesto en presencia de un alcohol representado por la siguiente fórmula:



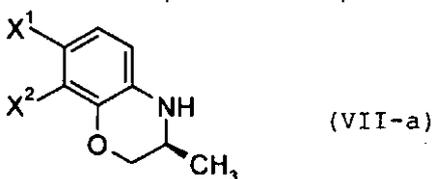
5 para dar un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:



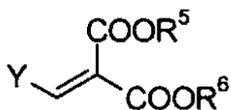
reducir el compuesto en un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



tratar este compuesto en presencia de una base para dar un compuesto representado por la fórmula (VII-a):

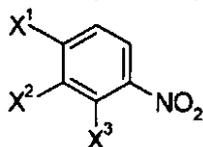


10 y seguidamente, hacer reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula:

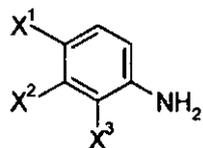


Proceso H1:

15 un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



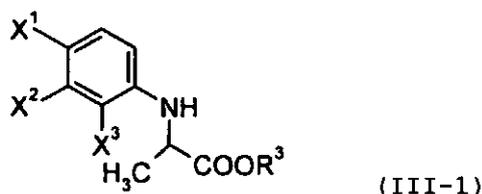
o por la siguiente fórmula:



20 con un compuesto representado por la siguiente fórmula en presencia de un catalizador metálico en una atmósfera de gas de hidrógeno, opcionalmente en presencia de un agente deshidratante o un ácido:



25 para dar un compuesto representado por la fórmula (III-1):



y seguidamente, someter este compuesto al siguiente Método 1 o 2:

Método 1:

5

en caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) donde R<sup>3</sup> no es un átomo de hidrógeno, un método que comprende tratar este compuesto con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo y, una vez completado este tratamiento, aislar el producto de la mezcla líquida tratada; donde la enzima es una esterasa, proteasa o quimiotripsina procedente de una bacteria del género *Bacillus*, *Micrococcus* o *Actinomyces*; un hongo del género *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Nannizia* o *Penicillium*; o una levadura del género *Candida*, *Saccharomyces* o *Zygoascus*;

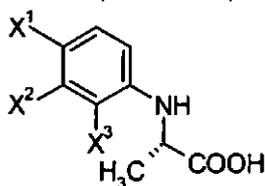
10

Método 2:

15

en caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) donde R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un método que comprende resolver ópticamente este compuesto mediante la reacción con una base orgánica ópticamente activa;

para obtener un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



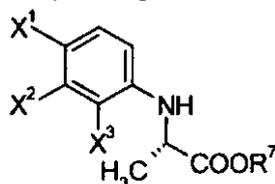
20

esterificar este compuesto en presencia de un alcohol representado por la siguiente fórmula:

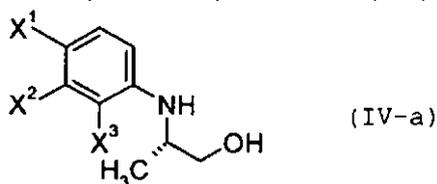


25

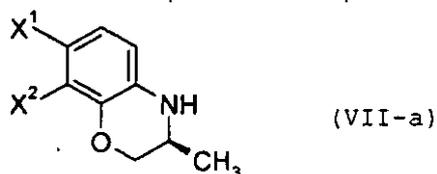
para dar un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:



reducir el compuesto en un compuesto representado por la fórmula (IV-a):

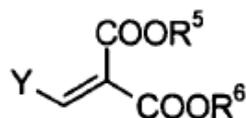


tratar este compuesto en presencia de una base para dar un compuesto representado por la fórmula (VII-a):



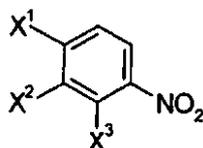
30

y seguidamente, hacer reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula:

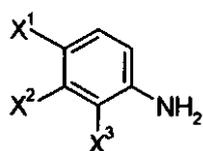


Proceso H2:

5 un proceso que incluye producir un compuesto representado por la siguiente fórmula:



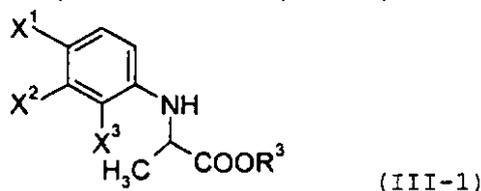
o la siguiente fórmula:



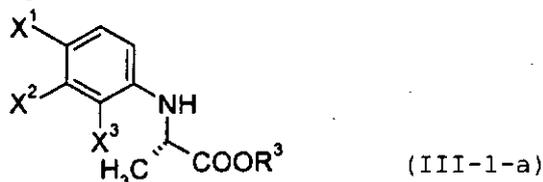
10 efectuar una reacción con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



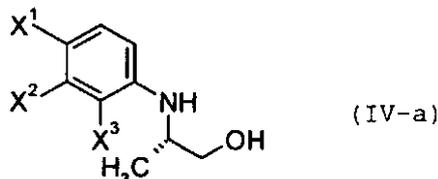
15 en presencia de un catalizador metálico en una atmósfera de gas de hidrógeno y, si se desea, en presencia de una agente deshidratante o un ácido, para obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (III-1):



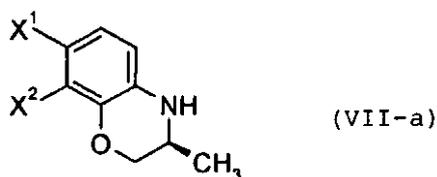
20 someter este compuesto a un método que incluye tratar un compuesto con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster, un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo; donde la enzima es una esterasa, proteasa o quimiotripsina procedente de una bacteria del género *Bacillus*, *Micrococcus* o *Actinomyces*; un hongo del género *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Nannizia* o *Penicillium*; o una levadura del género *Candida*, *Saccharomyces* o *Zygoascus*; y aislar y recoger un compuesto de éster del compuesto del líquido de tratamiento para obtener un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:



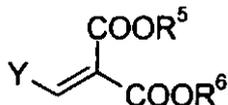
25 reducir este compuesto para obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV-a):



tratar este compuesto en presencia de una base para obtener un compuesto representado por la siguiente fórmula (VII-a):

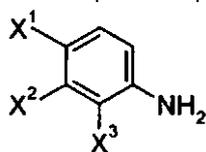


y someter este compuesto a una reacción con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



5 Proceso J:

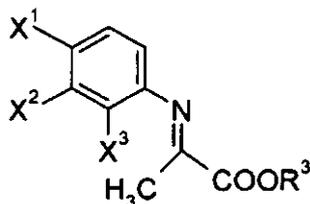
un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



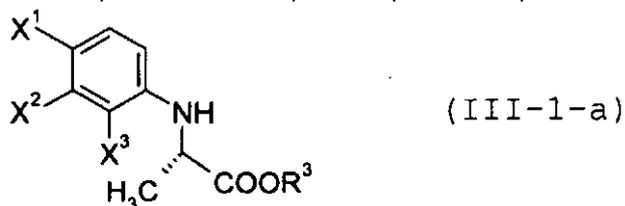
10 con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



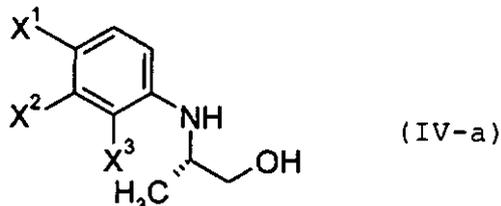
para dar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



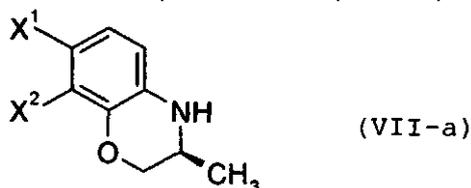
15 reducir asimétricamente este compuesto en un compuesto representado por la fórmula (III-1-a):



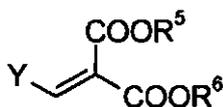
reducir este compuesto en un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



20 tratar este compuesto en presencia de una base para dar un compuesto representado por la fórmula (VII-a):



y hacer reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



[en cada una de las fórmulas anteriores, cada  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representa independientemente un átomo de halógeno;  $R^1$  representa un grupo saliente;  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo;  $R^4$  representa un grupo protector de hidroxilo; cada  $R^5$  y  $R^6$  representa independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;  $R^7$  representa un grupo protector de carboxilo; e Y representa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno o un grupo dialquilamino (donde los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo que tiene de 1a a 6 átomos de carbono)].

2. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 1, donde el proceso para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a) es el Proceso H1.

3. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 1, donde el proceso para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a) es el Proceso H2.

4. Un proceso según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde ambos  $X^1$  y  $X^2$  son átomos de flúor.

5. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 4, donde el compuesto de trifluoruro de boro es un compuesto de trifluoruro de boro compuesto de trifluoruro de boro y un compuesto de éter.

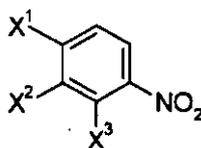
6. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 5, donde el compuesto de trifluoruro de boro es un complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico o un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano.

7. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 6, donde la reacción con 4-metilpiperazina es una reacción en presencia de una trialquilamina.

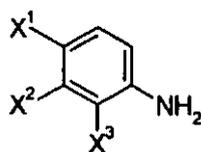
8. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 7, donde la trialquilamina es trietilamina o tirbutilamina.

9. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 4, donde  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son todos átomos de flúor.

10. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 2, donde el proceso para producir el compuesto representado por la fórmula (III-1) en la que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno incluye el tratamiento del compuesto representado por la fórmula:



o la fórmula:

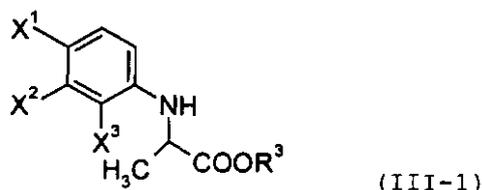


con el compuesto representado por la fórmula:



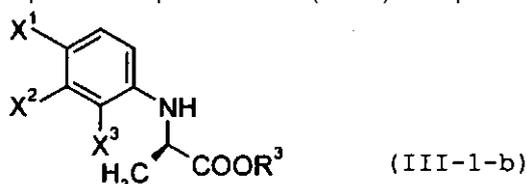
en la que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, en presencia de carbono sobre paladio en una atmósfera de gas de hidrógeno (representando, en cada una de las fórmulas anteriores, cada  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  independientemente un átomo de halógeno).

11. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 2 o 10, donde el Método 1 es un proceso que incluye tratar un compuesto de éster del compuesto representado por la fórmula (III-1):

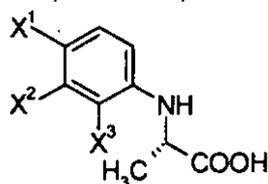


5 con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster, un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo; donde la enzima es una esterasa, proteasa o quimi tripsina procedente de una bacteria del género *Bacillus*, *Micrococcus* o *Actinomyces*; un hongo del género *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Nannizia* o *Penicillium*; o una levadura del género *Candida*, *Saccharomyces* o *Zygoascus*;

y separar y eliminar el compuesto representado por la fórmula (III-1-b) del líquido de tratamiento:

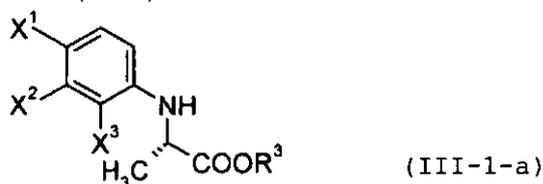


para producir el compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula:

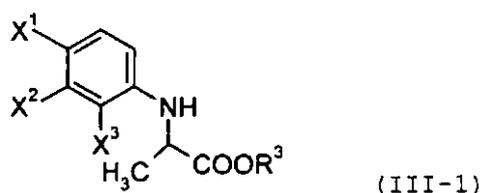


10 (representando, en cada una de las fórmulas anteriores, cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> independientemente un átomo de halógeno; y representando R<sup>3</sup> un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo).

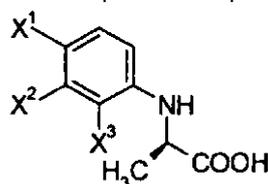
12. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 3, donde el proceso para producir el compuesto de éster del compuesto representado por la fórmula (III-1-a):



incluye tratar el compuesto de éster del compuesto representado por la fórmula (III-1):



20 con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster, un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células del microorganismo o células procesadas del microorganismo; donde la enzima es una esterasa, proteasa o quimi tripsina procedente de una bacteria del género *Bacillus*, *Micrococcus* o *Actinomyces*; un hongo del género *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Nannizia* o *Penicillium*; o una levadura del género *Candida*, *Saccharomyces* o *Zygoascus*; y separar y eliminar el compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:

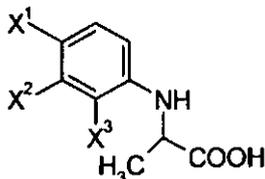


(representando, en cada una de las fórmulas anteriores, cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> independientemente un átomo de

halógeno; y representando R<sup>3</sup> un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo).

13. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 2 o 10, donde el Método 2 incluye tratar ácido 2-(2,3,4-trihalogenoanilín)-propiónico representado por la siguiente fórmula:

5

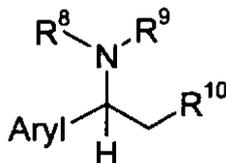


(donde cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa independientemente un átomo de halógeno)

10 con una base orgánica ópticamente activa para obtener una sal diastereómera de uno de los isómeros ópticos del ácido 2-(2,3,4-trihalogenoanilín)-propiónico y la base orgánica ópticamente activa; y tratar la sal diastereómera con un ácido.

14. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 13, donde la base orgánica ópticamente activa está seleccionada de entre el grupo que consiste en 1-feniletilamina; (R)-(+)-1-feniletilamina; 1-(*p*-tolil)etilamina; (R)-(+)-1-(*p*-tolil)etilamina; 1-fenil-2-(*p*-tolil)etilamina; (S)-(+)-1-fenil-2-(*p*-tolil)etilamina; y un compuesto representado por la siguiente fórmula:

15



(donde arilo representa un grupo arilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y cada R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan independientemente:

20

(1) un grupo fenilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano;

25

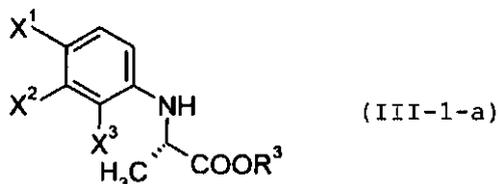
(2) un grupo bencilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano;

(3) un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o

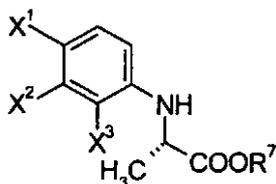
30

(4) un átomo de hidrógeno.

15. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 2, 3 o 10, donde la reducción del compuesto representado por la siguiente fórmula (III-1-a):



35 o la fórmula:



(donde cada X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa independientemente un átomo de halógeno; R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; y R<sup>7</sup> representa un grupo protector de carboxilo), se lleva a cabo sometiendo el compuesto a una reacción con un compuesto de borohidruro de metal en un disolvente aprótico en presencia de un alcohol.

40