

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 813**

51 Int. Cl.:

C07D 498/06	(2006.01)	A61P 31/04	(2006.01)
C07D 265/36	(2006.01)	C07B 57/00	(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 11166796 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2360160**

54 Título: **Productos intermedios y su uso para la producción de derivado de benzoxazina**

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:
08.10.2013

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho 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 2 424 813 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

Productos intermedios y su uso para la producción de derivado de benzoxazina

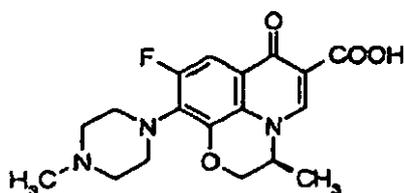
5 **Campo técnico**

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**

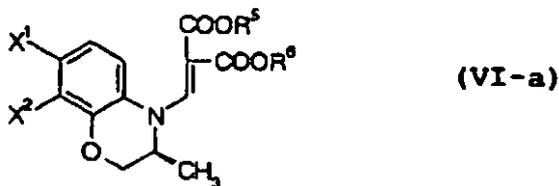
El ácido (3S)-(-)-9-fluoro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico (levofloxacin, LVFX: JP-A-62-252790, siendo el significado del término "JP-A" como se usa en la presente memoria "solicitud de patente japonesa publicada no examinada")

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):

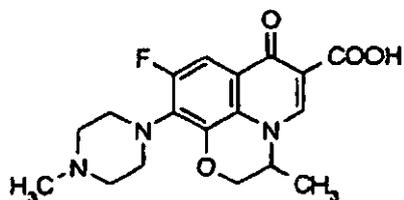


25

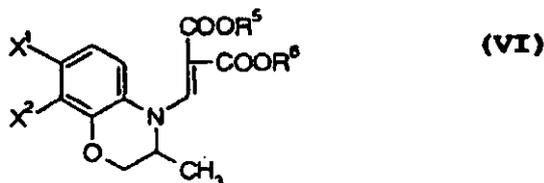
(donde cada X^1 y X^2 representa independientemente un átomo de halógeno).

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

30



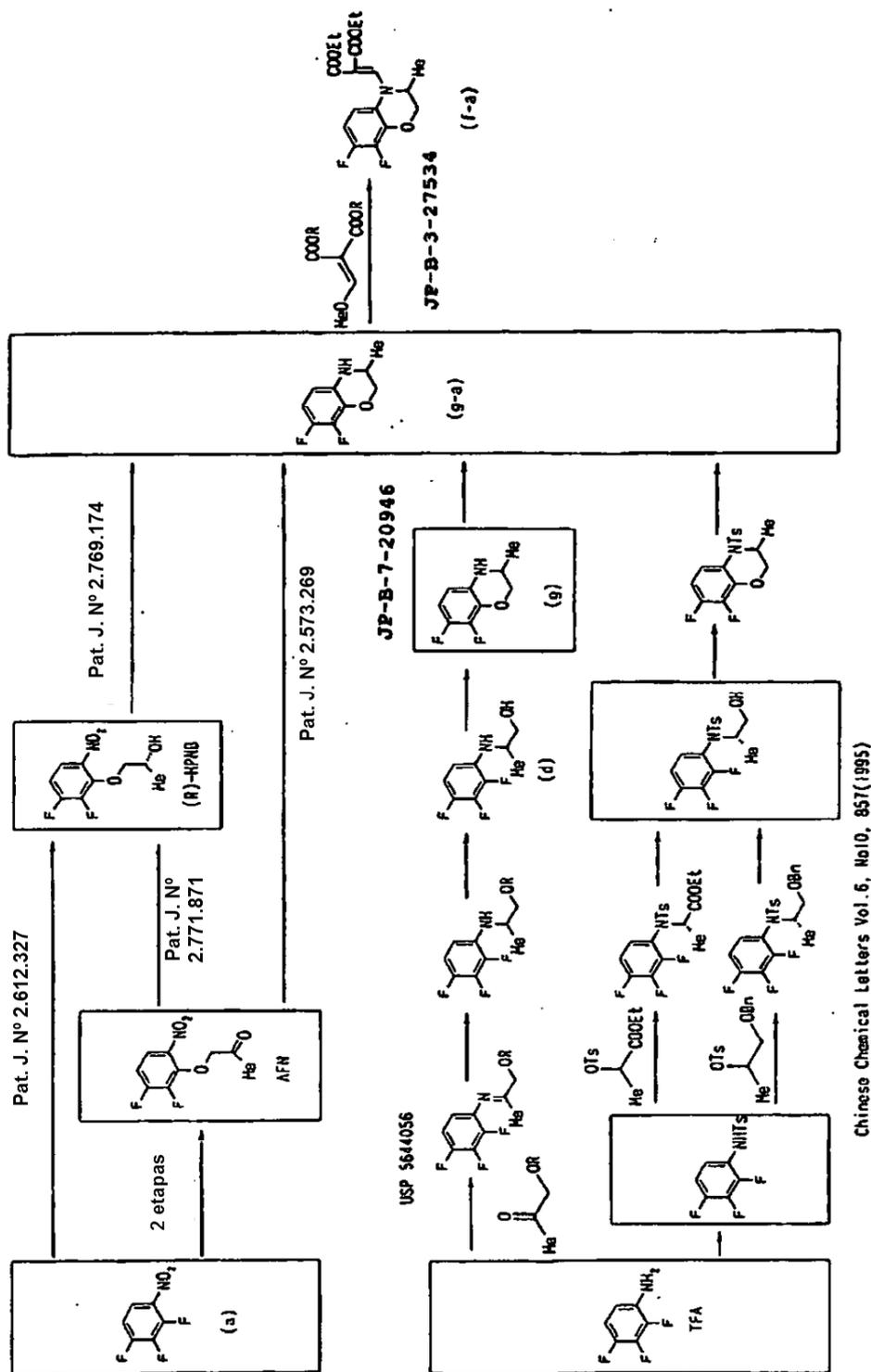
son útiles los compuestos representados por la fórmula (VI):



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.



Chinese Chemical Letters Vol.6, No10, 957(1995)

5 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.

10 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 proceso industrial, ya que se usa un costoso hidruro de metal alcalino de aciloxiboro 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 %.

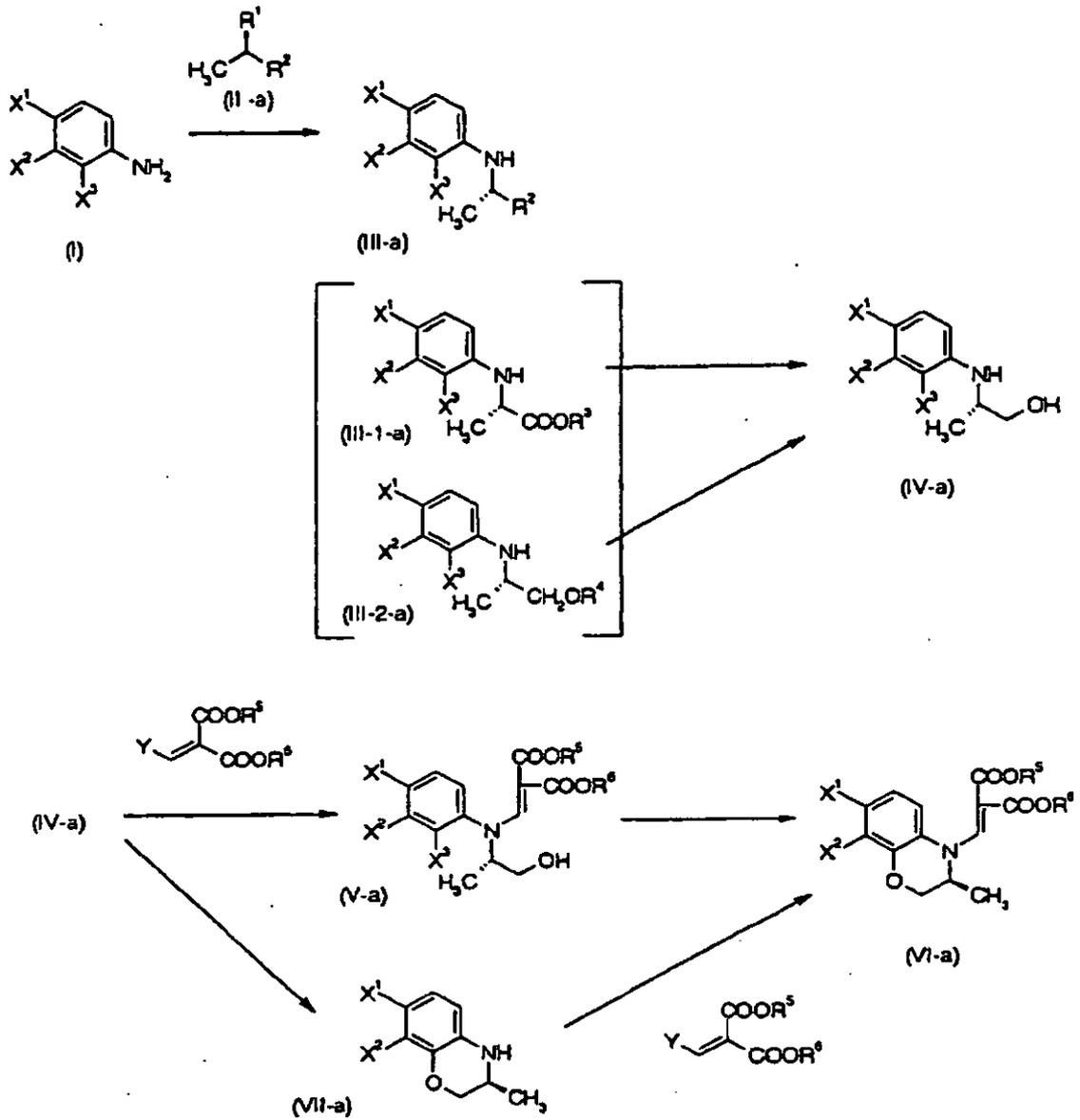
10 El proceso de producción publicado en la patente de EE.UU. Nº 5.644.056 se refiere a una reacción de un racemato. Por lo tanto, para producir levofloxacin mediante este proceso, es necesario resolver ópticamente el producto obtenido, debiéndose racemizar o invertir el isómero innecesario. Además, 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, Nº 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. Además, Magnus Mantell describe un proceso para la preparación de los isómeros ópticos de ácido alfa-anilnpropiónico por recristalización a partir de dos sales diastoméricas del mismo (*Acta Chem. Scand.* Vol. 7, Nº 1: 228-229 (1953)). El documento JP 50025544 describe una resolución óptica de ciertos ácidos fenilacéticos alfa-sustituidos con *p*-isopropilo usando alfa-feniletilamina o alfa-fenil-beta-*p*-tolil-etilamina, y el documento EP 0508307 A2 describe compuestos de amina secundaria ópticamente activos y sales de los mismos, así como su uso en un proceso de producción de compuestos carboxílicos ópticamente puros.

20 El documento EP 0619377 A describe la generación de benzoxazinas útiles para la síntesis de ofloxacin, levofloxacin y sus derivados.

25 **Divulgación de la invención**

La presente invención se refiere a los procesos de las reivindicaciones 1 a 5 y a las sales de las reivindicaciones 6 a 13 que son útiles en los 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 para la producción del compuesto (VI) a partir del compuesto (I).

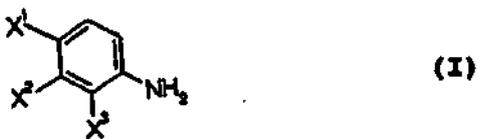


Se puede obtener un compuesto representado por la fórmula (III-I):



5

donde R³ es un átomo de hidrógeno, mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (I):



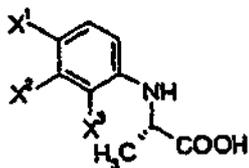
10

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



El compuesto representado por la fórmula (III-1) se somete a un método de la presente invención que comprende resolver ópticamente este compuesto haciéndolo reaccionar con una base orgánica ópticamente activa; obteniéndose un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:

5



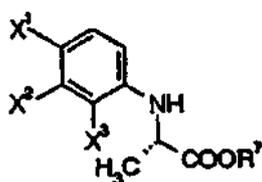
El método puede comprender además esterificar este compuesto en presencia de un alcohol representado por la siguiente fórmula:

10

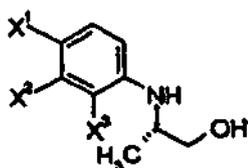


dando un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:

15



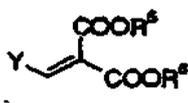
reducir este compuesto en un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



(IV-a)

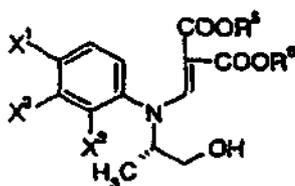
20

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



dando un compuesto representado por la fórmula (V-a):

25

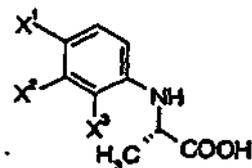


(V-a)

y luego tratar este compuesto en presencia de una base.

30

Como alternativa, el método puede comprender además esterificar el compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula:

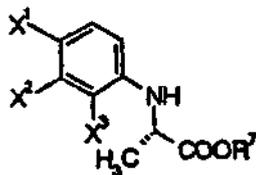


35

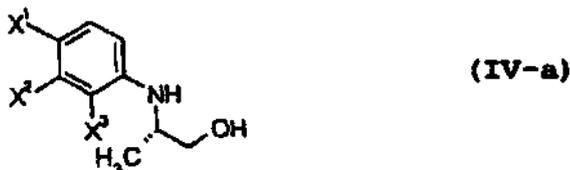
en presencia de un alcohol representado por la siguiente fórmula:



dando un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:



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



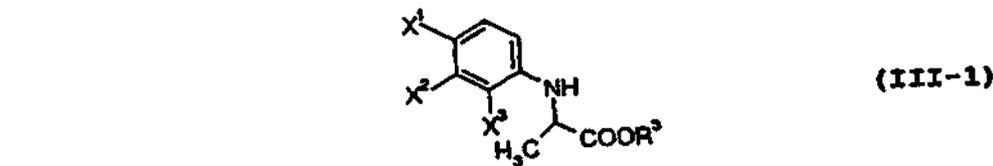
10 tratar este compuesto en presencia de una base, dando un compuesto representado por la fórmula (VII-a):



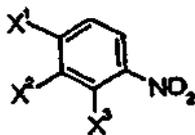
y luego hacer reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula:



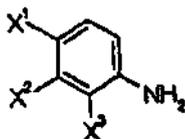
Se puede obtener un compuesto representado por la fórmula (III-1):



donde R³ es un átomo de hidrógeno, mediante la reacción de un compuesto representado por la siguiente fórmula:



25 o por la siguiente fórmula:

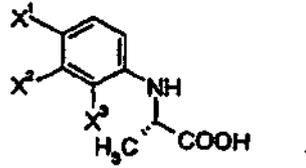


30 con un compuesto representado por la siguiente fórmula: en presencia de un catalizador metálico en una atmósfera de gas de hidrógeno, opcionalmente, en presencia de un agente deshidratante o un ácido:



35 El compuesto representado por la fórmula (III-1) se somete a un método de la presente invención que comprende resolver ópticamente este compuesto mediante la reacción con una base orgánica ópticamente activa; obteniéndose

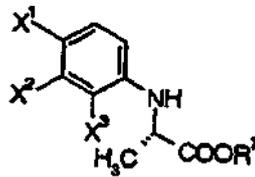
un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



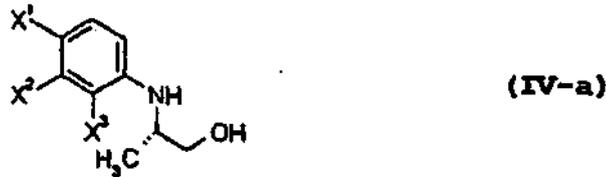
- 5 El método puede comprender además esterificar este compuesto en presencia de un alcohol representado por la siguiente fórmula:



- 10 dando un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:



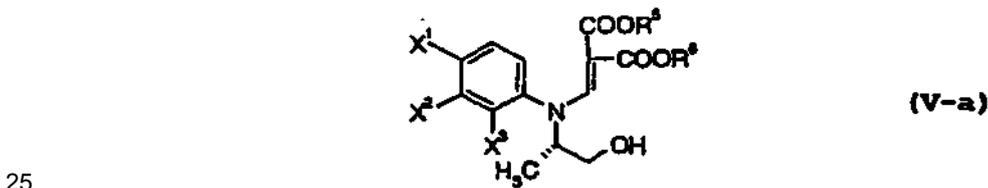
- 15 reducir el compuesto en un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



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

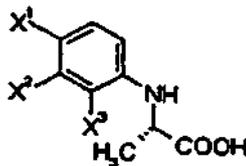


dando un compuesto representado por la fórmula (V-a):



y luego tratar este compuesto en presencia de una base.

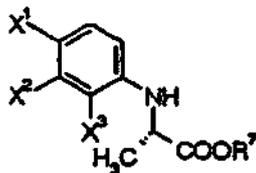
- 30 Como alternativa, el método puede comprender además esterificar el compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula:



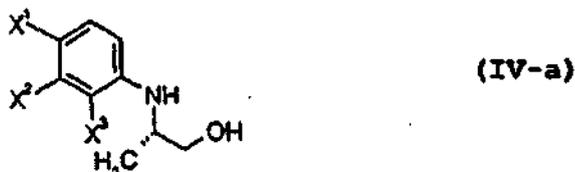
35 en presencia de un alcohol representado por la siguiente fórmula:



dando un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:



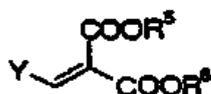
5 reducir el compuesto en un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



10 tratar este compuesto en presencia de una base, dando un compuesto representado por la fórmula (VII-a):



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



15 En cada una de las fórmulas anteriores, cada X¹, X² y X³ representa independientemente un átomo de halógeno; R¹ representa un grupo saliente; R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; R⁴ representa un grupo protector de hidroxilo; cada R⁵ y R⁶ representa independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; R⁷ 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.

25 Se puede obtener un compuesto representado por la fórmula (III-1):



30 haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-0):



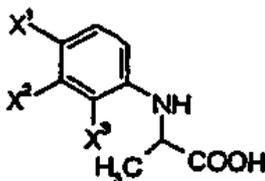
(donde Z representa un grupo nitro o un grupo amino; y los otros grupos son como se definen anteriormente)

35 con un compuesto representado por la siguiente fórmula:
 $\text{CH}_3\text{COCOOR}^3$

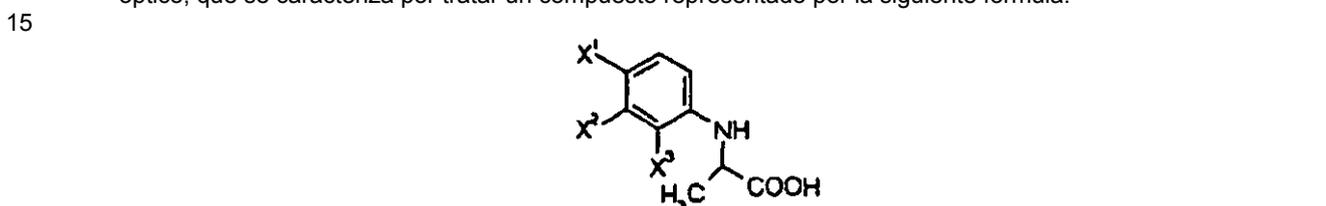
opcionalmente, en presencia de un aceptor de ácido o un ácido, en presencia de un catalizador metálico en una atmósfera de gas de hidrógeno;

5 En el proceso anterior para la producción de un compuesto representado por la fórmula (III-1), R³ es un átomo de hidrógeno.

La invención proporciona un proceso para la producción de 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:

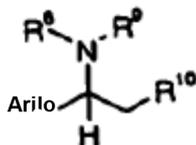


10 usando una base orgánica ópticamente activa; y un proceso para la producción de un ácido 2-(2,3,4-trihalogenoanilín)propiónico compuesto de un solo isómero óptico, que se caracteriza por tratar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



15 con una base orgánica ópticamente activa, dando una sal diastereomérica de uno de los isómeros ópticos de ácido 2-(2,3,4-trihalogenoanilín)propiónico y la base orgánica ópticamente activa y seguidamente, tratar esta sal diastereomérica con un ácido.

20 En los procesos descritos anteriormente para la producción de un solo isómero óptico, la base orgánica ópticamente activa es un compuesto representado por la siguiente fórmula:

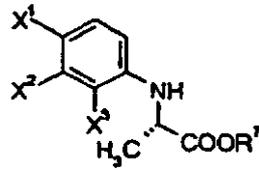


25 (donde arilo representa un grupo arilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y cada R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan independientemente:

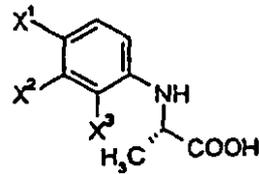
- 30 (1) un grupo fenilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halógenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano;
- (2)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

40 De acuerdo con un aspecto de la invención, en los procesos descritos anteriormente para la producción de un solo isómero óptico, la base orgánica ópticamente activa es 1-feniletilamina. De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los procesos descritos anteriormente para la producción de un solo isómero óptico, la base orgánica ópticamente activa es 1-(p-tolil)etilamina. De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los procesos descritos anteriormente para la producción de un solo isómero óptico, la base orgánica ópticamente activa es 1-fenil-2-(tolil)etilamina.

45 Se puede obtener un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:



mediante el tratamiento de un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



5

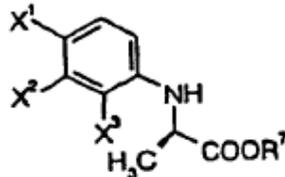
en presencia de un compuesto representado por la siguiente fórmula:



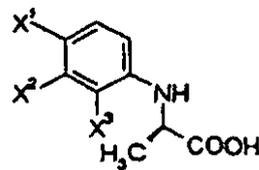
10

y un catalizador de ácido.

Se puede obtener un compuesto de éster representado por la siguiente fórmula:



15 mediante el tratamiento de un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



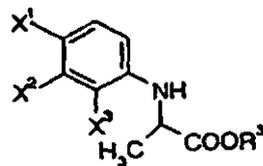
20

en presencia de un compuesto representado por la siguiente fórmula:



y un catalizador de ácido.

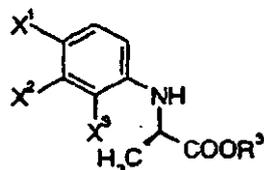
25 Se puede producir un compuesto de éster en un racemato representado por la fórmula (III-1):



(III-1)

30

mediante el tratamiento de un compuesto de éster de entre los compuestos representados por la fórmula (III-1-b):



(III-1-b)

en presencia de una base.

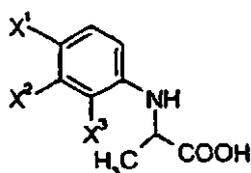
En el proceso para la producción de un compuesto de éster según lo descrito anteriormente, la base puede ser un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno.

5 En el proceso para la producción de un compuesto de éster según lo descrito anteriormente, la base puede ser 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,8-diazabicyclo[4.3.0]undec-5-eno (DBN).

En el proceso para la producción de un compuesto de éster según lo descrito anteriormente, la base puede ser un carbonato de metal alcalino o metal alcalinotérreo.

10 En el proceso para la producción de un compuesto de éster según lo descrito anteriormente, la base puede ser carbonato de potasio.

Se puede producir un compuesto de ácido carboxílico racémico representado por la siguiente fórmula:



15 mediante la racemización de un compuesto de éster de entre los compuestos representados por la siguiente fórmula (IXX-1-b) mediante el tratamiento en presencia de una base:



20 y luego la hidrolización.

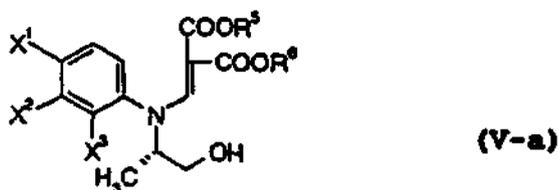
25 En el proceso para la producción de un compuesto de ácido carboxílico racémico según lo descrito anteriormente, la base puede ser un alcóxido de metal.

En el proceso para la producción de un compuesto de ácido carboxílico racémico según lo descrito anteriormente, la base puede ser *tert*-butóxido de potasio.

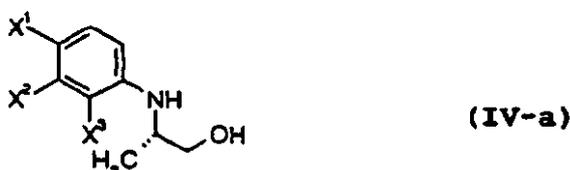
30 En el proceso para la producción de un compuesto de ácido carboxílico racémico según lo descrito anteriormente, la base puede ser un carbonato de metal alcalino o metal alcalinotérreo.

En el proceso para la producción de un compuesto de ácido carboxílico racémico según lo descrito anteriormente, la base puede ser carbonato de potasio.

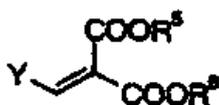
35 Se puede producir un compuesto representado por la fórmula (V-a):



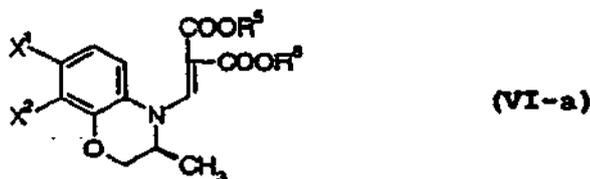
40 mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



con un compuesto representado por la siguiente fórmula en condiciones básicas:

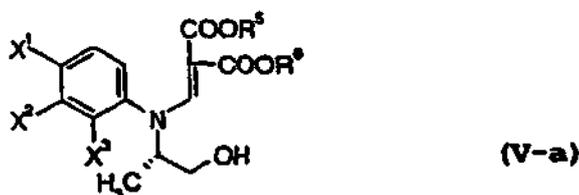


Se puede obtener un compuesto representado por la fórmula (VI-a):



5

mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (V-a):



10 en condiciones básicas.

En el proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, las condiciones básicas pueden ser condiciones básicas con la coexistencia de una base o un catalizador de transferencia de fase.

15

En el proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, la base puede ser un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo.

20

En el proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, la base puede ser hidróxido de potasio.

En el proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el catalizador de transferencia de fase puede ser una sal de amonio cuaternario o un éter corona.

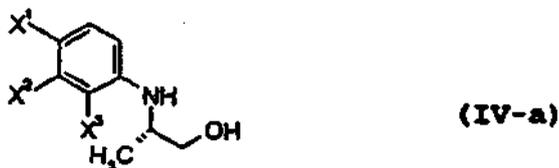
25

En el proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el catalizador de transferencia de fase puede ser una sal de amonio cuaternario.

30

En el proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, la sal de amonio cuaternario puede ser cloruro de tetra(hexil normal)amonio, cloruro de trimetilbencilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de trimetilfenilamonio o sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio.

Se puede producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a):

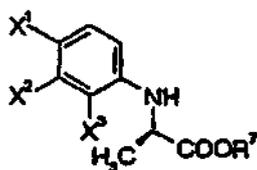


35

mediante el tratamiento de un compuesto representado por la fórmula (III-1-a):



40 o un compuesto representado por la siguiente fórmula:



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

5 En el proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el compuesto representado por la fórmula (III-1-a) puede ser un compuesto de éster. En el proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, cada R³ y R⁷ puede ser un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

10 En el proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, cada R³ y R⁷ puede ser un grupo metilo.

En el proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, cada R³ y R⁷ puede ser un grupo etilo.

15 En cada proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el disolvente aprótico puede ser un disolvente seleccionado de entre los compuestos del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, alcanos, cicloalcanos, éteres, hidrocarburos halogenados y ésteres de ácido acético.

20 En cada proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el disolvente aprótico puede ser un hidrocarburo aromático.

25 En cada proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el disolvente aprótico puede ser un alcano.

En cada proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el disolvente aprótico puede ser un cicloalcano.

30 En cada proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el disolvente aprótico puede ser un éter.

En cada proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el disolvente aprótico puede ser un hidrocarburo halogenado.

35 En cada proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el disolvente aprótico puede ser un éster de ácido acético.

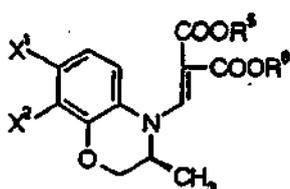
40 En cada proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el alcohol puede ser un alcohol primario.

En cada proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el alcohol primario puede ser metanol.

45 En cada proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, el borohidruro de metal puede ser borohidruro de sodio.

En cada proceso para la producción de un compuesto representado por la fórmula (IV-a) según lo descrito anteriormente, cada X¹, X² y X³ puede ser un átomo de flúor.

50 Se puede producir un compuesto representado por la fórmula (VI-a):



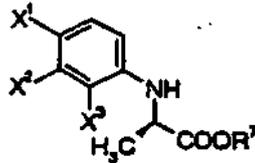
(VI-a)

55

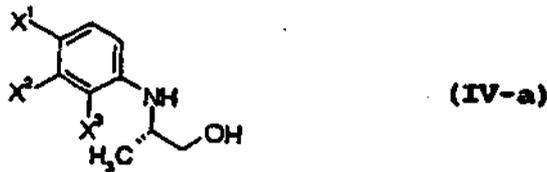
mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (III-1-a):



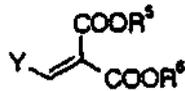
5 o un compuesto representado por la siguiente fórmula:



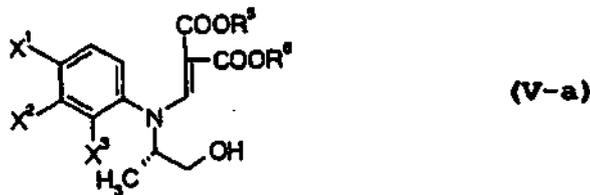
10 con un compuesto de borohidruro de metal en un disolvente aprótico en presencia de un alcohol, dando un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



15 luego la reacción de este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula en condiciones básicas:

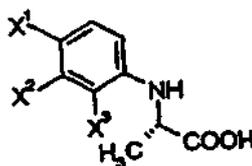


20 dando un compuesto representado por la fórmula (V-a):

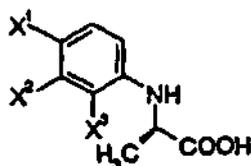


y el tratamiento de este compuesto en condiciones básicas.

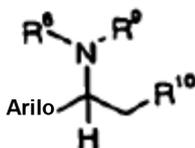
25 La presente invención se refiere además a sales de compuestos de ácido carboxílico representadas por la siguiente fórmula:



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



con una base orgánica ópticamente activa. De acuerdo con un aspecto de la invención, en las sales anteriormente descritas, la base orgánica ópticamente activa es un compuesto representado por la siguiente fórmula:



5 (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 R⁸, R⁹ y R¹⁰ representa independientemente:

- 10 (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;
- 15 (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);

20 De acuerdo con un aspecto particular de la invención, en las sales anteriormente descritas, la base orgánica ópticamente activa es 1-feniletilamina.

De acuerdo con un aspecto particular de la invención, en las sales anteriormente descritas, la 1-feniletilamina es (*R*)-(+)-1-feniletilamina.

25 De acuerdo con un aspecto particular de la invención, en las sales anteriormente descritas, la base orgánica ópticamente activa es 1-(*p*-tolil)etilamina.

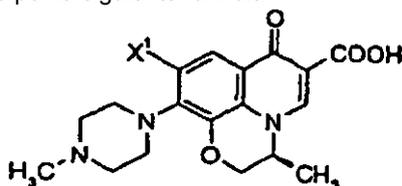
De acuerdo con un aspecto particular de la invención, en las sales anteriormente descritas, la 1-(*p*-tolil)etilamina es (*R*)-(+)-1-(*p*-tolil)etilamina.

30 De acuerdo con un aspecto particular de la invención, en las sales anteriormente descritas, la base orgánica ópticamente activa es 1-fenil-2-(*p*-tolil)etilamina.

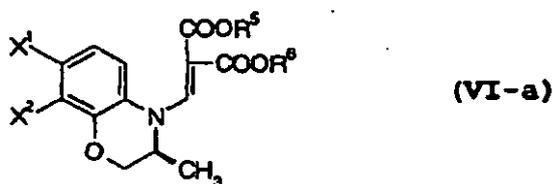
35 De acuerdo con un aspecto particular de la invención, en las sales anteriormente descritas, la 1-fenil-2-(*p*-tolil)etilamina es (*S*)-(+)-1-fenil-2-(*p*-tolil)etilamina.

En cada una de las sales anteriormente descritas, cada X¹, X² y X³ es un átomo de flúor.

40 Los procesos y los compuestos de la presente invención se pueden usar en un proceso para la producción del compuesto (levofloxacin) representado por la siguiente fórmula:

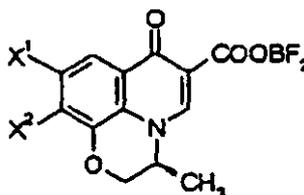


45 con el uso de un compuesto representado por la fórmula (VI-a), que se ha producido mediante cada uno de los procesos y cada uno de los compuestos según lo descrito anteriormente, que se caracteriza por incluir las siguientes etapas de preparación de un compuesto representado por la fórmula (VI-a)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

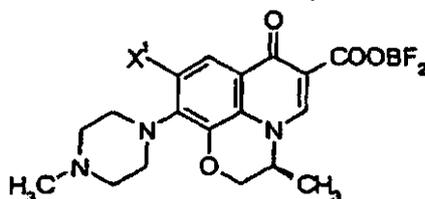


el tratamiento de este compuesto con un compuesto de trifluoruro de boro para convertirlo de este modo en un compuesto de quelato de boro representado por la siguiente fórmula:

5



la reacción de este compuesto con 4-metilpiperazina, dando un compuesto representado por la siguiente fórmula:



10

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

En el proceso para la producción de levofloxacinina descrito anteriormente, cada X¹ y X² puede ser un átomo de flúor.

15 En el proceso para la producción de levofloxacinina descrito anteriormente, el compuesto de trifluoruro de boro puede ser un compuesto de trifluoruro de boro compuesto de trifluoruro de boro y un compuesto de éter.

En el proceso para la producción de levofloxacinina descrito anteriormente, el compuesto de trifluoruro de boro puede ser un complejo de compuesto de trifluoruro de boro y éter dietílico o un complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano.

20

En el proceso para la producción de levofloxacinina descrito anteriormente, la reacción con 4-metilpiperazina puede ser una reacción llevada a cabo en presencia de una trialkilamina.

25 En el proceso para la producción de levofloxacinina descrito anteriormente, la trialkilamina puede ser trietilamina o tirbutilamina.

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

30

Cada X¹, X² y X³ representa independientemente un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de flúor.

R¹ representa un grupo saliente. Como grupo saliente, cabe citar átomos de halógeno, grupos alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituidos y grupos arilsulfoniloxi opcionalmente sustituidos.

35

Como ejemplos de los grupos alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituidos, cabe citar grupo metanosulfoniloxi, grupo etanosulfoniloxi, grupo propanosulfoniloxi, grupo butanosulfoniloxi, grupo isobutanosulfoniloxi, grupo *t*-butanosulfoniloxi y grupo trifluorometanosulfoniloxi.

40 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.

45 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.



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

5

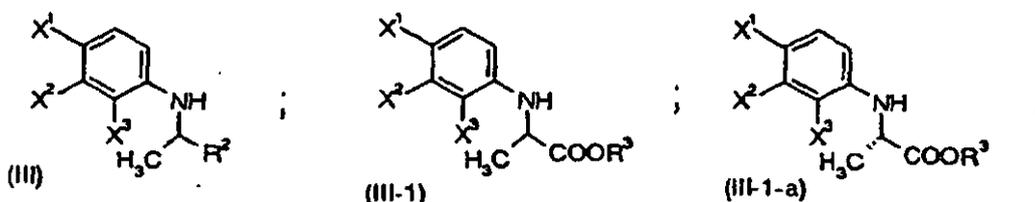
Por ejemplo, el compuesto (II-1-a) se puede obtener mediante la conversión del grupo hidroxilo de un compuesto de éster de ácido D-láctico en un grupo capaz de salir. Es decir, el grupo hidroxilo se puede convertir en grupo acetoxi o grupo trifluoroacetoxi mediante el tratamiento del compuesto con anhídrido 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.

10

El compuesto (III) se puede obtener a partir del compuesto (I) y el compuesto (II).

15

El compuesto (III-1) se obtiene mediante la reacción con el compuesto (II-1). El compuesto (III-1a) se obtiene mediante la reacción con el compuesto (II-1-a).



20

A continuación, se describirá la reacción del compuesto (I) con el compuesto (II-1).

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).

25

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.

30

Los ejemplos de base orgánica incluyen trialkilaminas tales como trietilamina y etildiisopropilamina, derivados de *N,N*-dialquilanilina que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como *N,N*-dimetilnilitina y *N,N*-diethilnilitina; 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.

35

En el caso de que R^1 sea un grupo trifluorometanosulfoniloxi, 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 metanosulfoniloxi o un grupo *p*-toluenosulfoniloxi, 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.

40

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).

45

Como disolvente, se puede usar cualquier disolvente que no ejerza un 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).

50

En el caso de que R^1 sea un grupo trifluorometanosulfoniloxi, es preferible usar diclorometano, cloroformo. En el caso de que R^1 sea un átomo de halógeno, un grupo metanosulfoniloxi o un grupo *p*-toluenosulfoniloxi, es preferible usar *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, acetona, diclorometano.

55

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).

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

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.

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 (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.

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

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.

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

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



(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):



(donde 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 de hidrógeno.

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.

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 un 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.

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 sulfónico sustituido incluyen ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico. Como el ácido inorgánico que se va a añadir, se prefieren el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico.

Como el ácido que se va a añadir, se puede usar un ácido según lo descrito 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.

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 función del 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.

Como disolvente, se puede usar sin restricción cualquier disolvente que no ejerza un 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.

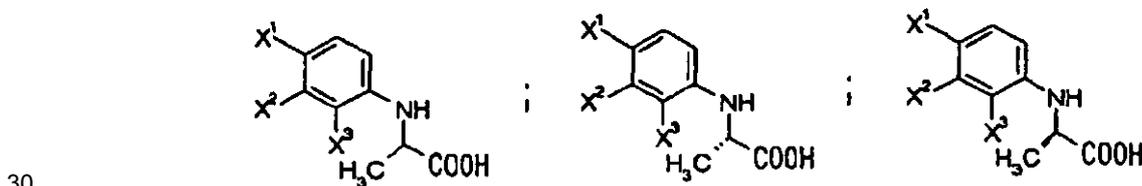
Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes alcohólicos, prefiriéndose el metanol, etanol e isopropanol.

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

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.

Se puede obtener un compuesto de ácido carboxílico del compuesto racémico (III-1) separando los isómeros (enantiómeros) mediante la formación de sales diastereoméricas 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 estereomérica más elevada.

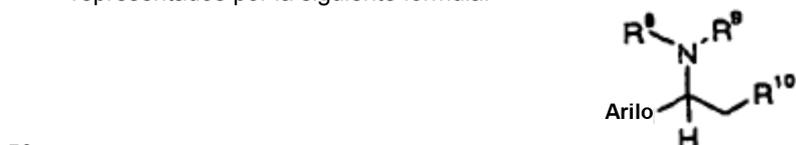


Mediante el tratamiento de las sales diastereoméricas así formadas con un ácido, se pueden separar los compuestos carboxílicos del compuesto (III-1-a) y el compuesto (III-1-b).

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.

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.

Los ejemplos de la base orgánica ópticamente activa que se puede usar en la formación de dichas sales incluyen los derivados de etilamina ópticamente activos sustituidos con arilo 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^8 , R^9 y R^{10} representa independientemente:

55

- (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;
- 5 (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).
- 10 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.
- 15 Como ejemplos de estas bases ópticamente activas, cabe citar 1-feniletilamina, 1-(*p*-tolil)etilamina y 1-fenil-2-(*p*-tolil)etilamina.
- 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.
- 20 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.
- 25 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 y similares. Los ejemplos de los mismos incluyen tiofeno, benzotiofeno, piridina, quinolina, isoquinolina, furano y benzofurano.
- 30 La base ópticamente activa normalmente se puede usar en una cantidad equimolar o inferior al número molar del compuesto de ácido carboxílico.
- 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.
- 35 40 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. 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.
- 50 55 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.
- 60 65 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.

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

5 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 a l punto de ebullición del disolvente.

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

15 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.

20 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 *terc*-butóxido de potasio (t-BuOK).

25 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).

30 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.

35 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 hidrolización.

40 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, tetrahydrofurano, 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. Se puede usar uno cualquiera de estos disolventes o una mezcla de varios tipos de los mismos.

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

50 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.

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

60 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.

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

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).

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 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.

El compuesto de ácido carboxílico del compuesto (III-a), que se obtiene mediante 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:



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. 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.

El compuesto de ácido carboxílico de entre los compuestos (III-a) obtenido mediante 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.

Etapa del compuesto (III) 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 COOR³ 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; y 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 ninguno en particular, siempre y cuando no ejerza un 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. 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 un 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, cianoborohidruro de sodio, cianuro; 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).

Es 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. 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).

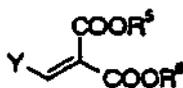
Aunque la temperatura de reacción varía en función del disolvente usado, normalmente varía de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 10 °C al punto de ebullición del disolvente.

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).

Etapa del compuesto (IV) al compuesto (V)

En esta etapa, se puede obtener el compuesto (V) mediante la adición al compuesto (IV) de un derivado de dialquiléster de ácido metilenmalónico representado por la siguiente fórmula:



(donde cada R^5 y R^6 representa independientemente un grupo alquilo, e Y representa un grupo alcoxi, un átomo de halógeno o un grupo dialquilamino); seguida del calentamiento o el tratamiento del compuesto (IV) y el derivado de dialquiléster de ácido metilenmalónico en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de transferencia de fase.

(1) Método de adición de derivado de dialquiléster de ácido metilenmalónico al compuesto (IV)

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 1,2 veces como mucho en función del número molar del compuesto (IV).

La reacción se puede llevar a cabo bien sin usar un disolvente o en un disolvente. Como disolvente, se puede hacer uso de cualquiera, siempre y cuando no ejerza un efecto en la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno.

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

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

5 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 (IV).

10 El disolvente no se especifica en particular, siempre que no ejerza un efecto no deseado en la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes de hidrocarburos alifáticos tales como *n*-hexano y *n*-pentano; disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, *t*-butiléter metílico, 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; disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol y *t*-butanol; e hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano. Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes de hidrocarburos aromáticos, los disolventes de amida, los disolventes cetónicos y los disolventes halogenados, prefiriéndose más tolueno, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida, acetona y diclorometano. Entre estos disolventes, se prefieren todavía más los disolventes de amida tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida.

20 La base puede ser bien una base inorgánica o una base orgánica. 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 hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como el 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.

30 Los ejemplos de las bases orgánicas incluyen alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de litio, *terc*-butóxido de sodio y *terc*-butóxido de potasio; trialkilaminas tales como trietilamina y etildiisopropilamina; 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.

35 Entre estas bases, es preferible usar alcóxidos de metales alcalinos, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno e hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos. Se prefieren *terc*-butóxido de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno e hidróxidos alcalinos, prefiriéndose más el hidróxido de potasio. Los hidróxidos alcalinos, en particular, el hidróxido de potasio, se pueden usar adecuadamente, pues en ese caso no se produce isomerización durante la reacción.

40 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).

45 En esta reacción, se puede elevar el rendimiento mediante la adición de 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, cloruro de trimetilbencilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de trimetilfenilamonio y sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio; y éteres corona tales como 18-corona-6, 15-corona-5.

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

55 Entre estos catalizadores de transferencia de fase, se prefieren las sales de amonio cuaternario tales como cloruro de tetra(hexil normal)amonio, cloruro de trimetilbencilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de trimetilfenilamonio, y sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio.

El catalizador de transferencia de fase se puede usar en una cantidad del 1 % al 100 %, preferentemente del 3 % al 30 % en función del número molar del compuesto (II).

60 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 a 60 °C y más preferentemente, es de aproximadamente la temperatura ambiente.

65 El tiempo de reacción varía de 1 a 24 horas. Por lo general, la reacción se completa en aproximadamente 1 a 12 horas.

El compuesto (V), que es el producto obtenido, se puede usar como tal en la siguiente etapa sin aislamiento. Es decir, las etapas que parten del compuesto (IV) para obtener el compuesto (VI) se pueden llevar a cabo de manera continua.

5 Etapas del compuesto (V) al compuesto (VI)

El compuesto representado por la fórmula (VI) se puede obtener mediante la ciclación intramolecular del compuesto representado por la fórmula (V). Esta etapa se puede llevar a cabo mediante el tratamiento en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de transferencia de fase.

10 La base puede ser bien una base inorgánica o una base orgánica. 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 hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como el 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.

20 Los ejemplos de las bases orgánicas incluyen alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de litio, *terc*-butóxido de sodio y *terc*-butóxido de potasio; trialkilaminas tales como trietilamina y etildisopropilamina; derivados de *N,N*-dialquilanilina que portan grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como *N,N*-dimetilanilina y *N,N*-dietilanilina; 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.

25 Como base, es preferible usar hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, o alcóxidos de metales alcalinos. Se prefieren hidróxido de potasio y *terc*-butóxido de potasio, prefiriéndose más el hidróxido de potasio.

30 La base se puede usar en una cantidad de 0,1 a 15 veces por mol, preferentemente de 1 a 3 veces como mucho en función del número molar del compuesto de éster del compuesto (V).

La reacción de esta etapa se puede potenciar llevándola a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

35 Los ejemplos de catalizador de transferencia de fase incluyen sales de amonio cuaternario tales como cloruro de tetra(hexil normal)amonio, cloruro de trimetilbencilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de trimetilfenilamonio, y sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio; y éteres corona tales como 18-corona-6,15-corona-5.

40 Entre estos catalizadores de transferencia de fase, se prefieren las sales de amonio cuaternario tales como cloruro de tetra(hexil normal)amonio, cloruro de trimetilbencilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de trimetilfenilamonio, y sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio.

El catalizador de transferencia de fase se puede usar en una cantidad del 1 % al 100 %, preferentemente del 3 % al 30 % en función del número molar del compuesto (IV).

45 El disolvente no se especifica en particular, siempre que no ejerza un efecto no deseado en la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes de hidrocarburos alifáticos tales como *n*-hexano y *n*-pentano; disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano; disolventes de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico, *t*-butiléter metílico, tetrahydrofurano 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; disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, *n*-butanol y *t*-butanol. Además, también se puede hacer uso de agua, acetonitrilo, ésteres de ácido acético, acetona.

55 Se puede usar uno cualquiera de estos disolventes o una mezcla de varios tipos de los mismos.

60 Como disolvente, se prefieren los disolventes de hidrocarburos aromáticos, los disolventes de amida, los disolventes cetónicos y los disolventes de hidrocarburos halogenados, prefiriéndose más tolueno, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida, acetona y diclorometano. Entre estos disolventes, se prefieren más los disolventes de amida tales como *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 40 °C a -80 °C y más preferentemente, es de aproximadamente 60 °C.

65

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

Etapas continuas del compuesto (IV) al compuesto (VI)

5 Los compuestos (VI) se pueden obtener de una vez mezclando el compuesto (IV) con un derivado de dialquiléster de ácido metilenmalónico y el tratamiento en presencia de una base. Mediante este método, concretamente, se sintetiza el compuesto (VI) a partir del compuesto (IV) de una vez sin aislamiento del compuesto (V). En estas dos etapas, las reacciones se pueden llevar a cabo con el uso de un catalizador de transferencia de fase. Los productos de las respectivas etapas se pueden obtener a un rendimiento y una pureza altos mediante la realización de la etapa de obtención del compuesto (V) a temperatura ambiente y la realización de la etapa de ciclación del compuesto (V) con calentamiento hasta aproximadamente 60 °C.

15 El derivado de dialquiléster de ácido metilenmalónico se puede usar en una cantidad de 1 a 4 veces (por mol), preferentemente de 1,5 a 3 veces como mucho en función del número molar del compuesto (IV).

20 El disolvente no se especifica en particular, siempre que no ejerza un 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 de alcohol tales como metanol, etanol e isopropanol. Como disolvente, se prefieren los disolventes de hidrocarburos aromáticos, los disolventes de amida, los disolventes cetónicos y los disolventes halogenados, prefiriéndose más tolueno, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida, acetona y diclorometano.

30 La base puede ser bien una base inorgánica o una base orgánica. 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 hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como el 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 las bases orgánicas incluyen alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de litio, *tert*-butóxido de sodio y *tert*-butóxido de potasio; trialkilaminas tales como trietilamina y etilidipropilamina; derivados de *N,N*-dialquilanilina que portan grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como *N,N*-dimetilnilitina y *N,N*-diisopropilnilitina; 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.

40 Entre estas bases, es preferible usar alcóxidos de metales alcalinos, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno e hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos. Se prefieren *tert*-butóxido de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno e hidróxidos alcalinos, prefiriéndose más el hidróxido de potasio.

45 La base se puede usar en una cantidad de 2 a 6 veces por mol, preferentemente de 2 a 4 veces como mucho en función del número molar del compuesto de éster del compuesto (IV).

50 En esta reacción, se puede elevar el rendimiento mediante la adición de 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 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 catalizador de transferencia de fase se puede usar en una cantidad del 1 % al 100 %, preferentemente del 5 % al 30 % en función del número molar del compuesto (IV).

Aunque la temperatura de reacción no se especifica en particular siempre y cuando no supere el punto de ebullición del disolvente, es preferible que varíe de la temperatura ambiente a 60 °C.

65 Aunque el tiempo de reacción varía en función de la temperatura de reacción, puede variar de 1 hora a 3 días.

En caso de llevarse a cabo las dos etapas de manera continua, por ejemplo, el catalizador de transferencia de fase se añade en presencia de una base (hidróxido de potasio, 1,5 veces por mol como mucho en función del número molar del compuesto (IV)) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. A continuación, se calienta la mezcla de reacción líquida hasta 60 °C y la base se añade en la misma cantidad según lo descrito anteriormente. Tras agitar durante aproximadamente 5 horas, se puede obtener el compuesto deseado. Es decir, se forma el compuesto (V) de una vez por agitación a temperatura ambiente, y luego se añade la base y se eleva la temperatura de la reacción. Por lo tanto, el proceso hasta la reacción de ciclación se puede completar de una vez.

10 Etapas del compuesto (IV) al compuesto (VII)

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

15 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.

20 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; trialkilaminas tales como trietilamina y etildiisopropilamina; 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).

30 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.

35 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).

40 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.

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

50 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).

55 El disolvente no se restringe a uno en particular, siempre que no ejerza un 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.

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

65 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.

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

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



10 [donde R¹¹ 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 canfor (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]. 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.

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

25 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, tetrahydrofurano, 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.

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

35 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.

40 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.

45 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)

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

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

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

65 El derivado de dialquilester 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).

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 un efecto sobre la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes de hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno.

- 5 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.

(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.

- 15 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 un 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.

- 25 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.

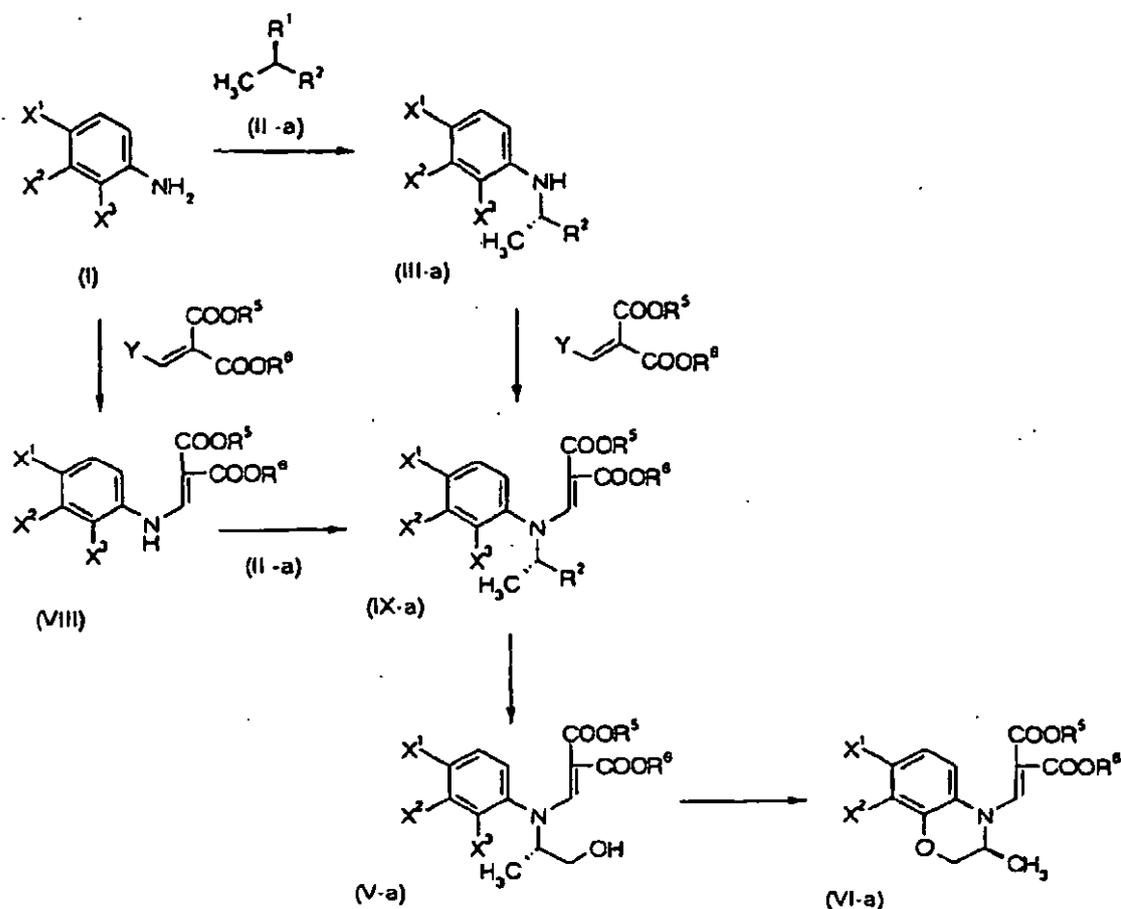
Los ejemplos de las bases orgánicas incluyen trialkilaminas tales como trietilamina y etildiisopropilamina; derivados de anilina que portan grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como *N,N*-dimetilaniлина y *N,N*-dietilaniлина; derivados de piridina opcionalmente sustituidos con un 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.

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

- 45 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).

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.

- 50 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. Es conveniente usar un complejo del 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 anhídrido (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 HPLC fue de un e.e. del 97 %.

RMN de ¹H (CDCl₃, 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⁻¹

EM; m/z: 233(M⁺)

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)sulfonyl]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 HPLC 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-[(metanosulfonyl]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 HPLC 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 HPLC 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-trifluoronitrobenzoceno (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 anhídrido (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 ¹H (CDCl₃) 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⁻¹

Análisis elemental como C₁₀H₁₀NO₂F₃

55

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

60

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 anhídrido (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.

65

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 ^1H (CDCl_3) δ : 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 (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) in 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 de referencia 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 ¹H (CDCl₃) δ: 6,92-6,74 (m, 2H), 5,09 (sa, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 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 de referencia 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	Tabla			
			Temp. de reacción (° C)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento químico (%)	Rendimiento asimétrico (% de e.e.)
19	(S)-(R)-JOSIPHOS	Ninguno	10	15,5	19,4	63,0
20	(2S, 4S)-BCPM	KI/SiO ₂	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	20	16	79,5	50,5

Ej.	Ligando ópticamente activo	Aditivo	Temp. de reacción (° C)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento químico (%)	Rendimiento asimétrico (% de e.e.)
	(2S,4S)-BCPM:					
	(2S,4S)- <i>N</i> -(<i>t</i> -butoxicarbonil)-4-(diciclohexilfosfin)-2-[(difenilfosfin)metil]pirrolidina					
	(S)-(<i>R</i>)-JOSIPHOS:					
	(S)-1-[(<i>R</i>)-2-(difenilfosfin)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina					
	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-MOD-DIOP:					
	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-bis[[bis(4'-metoxi-3',5'-dimetilfenil)fosfin]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano					

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

5 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 ¹H (CDCl₃) 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⁻¹): 3.357; 1.725; 1.524; 1.195.

15

Análisis elemental como C₉H₈NO₂F₃

Calculado (%): C: 49,32; H: 3,68; N: 6,39.

Encontrado (%): C: 49,33; H: 3,65; N: 6,34.

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

25 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.

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

35 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 %.

40

[α]_D = 5,7° (c = 0,386, metanol).

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

RMN de ¹H (CD₃OD) 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 C₁₇H₁₉NO₂F₃

Calculado (%): C: 60,86; H: 5,96; N: 7,91.

Encontrado (%): C: 61,01; H: 5,97; N: 7,85.

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

55 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 %.

5 $[\alpha]_D = 2,0^\circ$ (c = 0,197, metanol).

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

RMN de ^1H (CD_3OD) 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).

10 Análisis elemental como $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{F}_3$

Calculado (%): C: 59,99; H: 5,63; N: 8,23.

Encontrado (%): C: 59,96; H: 5,67; N: 8,16.

15 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

20 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 %.

25 $[\alpha]_D = -5,6^\circ$ (c = 0,386, metanol).

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

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 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).

30 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.

35 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 ^1H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 23.

45 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 ^1H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 23.

55 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 ^1H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 23.

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

65 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 ^1H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.
 $[\alpha]_{\text{D}} = 49,4^\circ$ (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 ^1H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 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 ^1H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 7.
 $[\alpha]_{\text{D}} = 57,2^\circ$ (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 ^1H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 7.

Ejemplo de referencia 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 IPS. 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 ^1H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 28.

Ejemplo de referencia 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 α -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 IPS. 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 %.

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

Ejemplos de referencia 37 a 42:

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			
			Origen	Velocidad de reacción (%)	Pureza óptica	
					Ácido carboxílico	Éster
e.e. (%)						
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	α -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)

Ejemplo de referencia 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 desnaturizada, 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, mediante lo que se obtuvo 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 0,99 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 ^1H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 28.

Ejemplo de referencia 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 %).

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)).

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 NRIC1271: *Penicillium chrysogenum*. Los datos espectrales de RMN de ¹H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 28.

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

Se disolvió (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)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 ¹H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.

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

Se disolvió (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)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 ¹H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.

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

Se disolvió (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)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 ¹H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.

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

Se suspendió *tert*-butóxido de potasio (123,4 mg) en DMAc (2 ml). Bajo una refrigeración con hielo, se añadió una solución de (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)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-trifluoroanilín)propiónico

Se disolvió (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)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 potasio (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.

15 Análisis elemental como C₁₅H₂₁F₃N₂O₂

Calculado (%):	C: 56,59; H: 6,65; N: 8,80
Encontrado (%):	C: 56,52; H: 6,67; N: 8,77

20 RMN de ¹H (270 MHz, CDCl₃) 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).

25 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 %.

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

30 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.

35 RMN de ¹H (CDCl₃, 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⁻¹
EM; *m/z*: 205 (M⁺).

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

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 (2*S*)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)propionato de metilo (200 mg, e.e. del 99,8 %) en tolueno 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 ¹H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

50 Ejemplo 53: (2*S*)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)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 (2*S*)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)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 ¹H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

60 Ejemplo 54: (2*S*)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)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 (2*S*)-2-(2,3,4-trifluoroanilil)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 ¹H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

Ejemplo 55: (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)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-trifluoroanilil)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 ¹H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

Ejemplo 56: (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilil)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-trifluoroanilil)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 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 ¹H 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 ¹H 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 ¹H 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 ¹H 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 ^1H 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 ^1H 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 ^1H y de IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

Ejemplo 63: [2,3,4-Trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilil]metilenmalonato de dietilo

Se disolvieron el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 51, etoximetilenmalonato de dietilo (632 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (57 mg) en acetona (3 ml). Tras añadir carbonato de potasio (445 mg), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente. Luego se sometió el residuo así obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando de este modo 338 mg (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 1,13 (t, $J = 7,26$ Hz, 3H), 1,23 (t, $J = 7,26$ Hz, 3H), 2,34 (sa, 1H), 3,62-3,81 (m, 5H), 4,16 (c, $J = 7,26$, 2H), 6,87-7,11 (m, 2H), 7,70 (s, 1H).

R (KBr): 3.451; 3.093; 2.989; 1.706; 1.678 cm^{-1} .

EM m/z : 375 (M^+).

Ejemplo 64: [2,3,4-Trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilil]metilenmalonato de dietilo

Se disolvieron el compuesto (103 mg) obtenido en el Ejemplo 51, etoximetilenmalonato de dietilo (108 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (29 mg) en diclorometano (1 ml). Tras añadir carbonato de potasio (138 mg), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 horas. Una vez completada la reacción, se separó el residuo por filtración y se evaporó el disolvente. Luego se sometió el residuo así obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando de este modo 147 mg (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Los datos espectrales de RMN de ^1H e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 63.

Ejemplo 65: [2,3,4-Trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilil]metilenmalonato de dietilo

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (62 mg) a DMF (2 ml), y se enfrió hasta 0 °C. Luego, a esto se vertió una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 51 en DMF (200 μl). Tras agitar durante 15 minutos, se añadió a esto etoximetilenmalonato de dietilo gota a gota, y se agitó la mezcla resultante durante 8 horas a temperatura ambiente. Tras tratarla de una manera convencional, se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, dando de este modo 137 mg (75 %) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Los datos espectrales de RMN de ^1H e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 63.

Ejemplo 66: [2,3,4-Trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilil]metilenmalonato de dietilo

Al compuesto (103 mg) obtenido en el Ejemplo 51, se añadió etoximetilenmalonato de dietilo (127 mg). Seguidamente, se agitó la mezcla obtenida durante 1 hora, mientras se calentaba hasta 100 °C a presión atmosférica. Luego, se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas a presión reducida y después a presión atmosférica durante 16 horas más. Mediante el análisis por HPLC de fase inversa con el uso del compuesto del Ejemplo 63 como muestra, el producto obtenido correspondió a 142 mg (78 %) del compuesto del título.

Ejemplo 67: 12,3,4-Trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilín]metilenmalonato de dietilo

Se disolvieron el compuesto (103 mg) obtenido en el Ejemplo 51 y etoximetilenmalonato de dimetilo (87 mg) en tolueno (3 ml), y se calentó la mezcla a reflujo durante 21 horas. Luego, se separó el residuo por filtración y se evaporó el disolvente. Se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando 125 mg (72 %) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 270MHz) δ : 1,22-1,25 (m, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,57-3,82 (m, 8H), 6,96-7,10 (m, 2H), 7,76 (s, 1H). IR (KBr): 3.452; 2.954; 1.722 cm^{-1} . EM m/z : 347 (M^+) 316, 284.

Ejemplo 68: [2,3,4-Trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]metilenmalonato de dietilo

A temperatura ambiente, se disolvieron hidróxido de potasio (330 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (190,1 mg) en DMF (15 ml). Tras añadir una solución (5 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)propanol (1 g, e.e. del 99,8 %) y etoximetilenmalonato de dietilo (2,09 g) en DMF, se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Tras añadir agua, se extrajo la mezcla de reacción líquida con una mezcla de disolventes de acetato de etilo y *n*-hexano (3:2). Se lavó la capa orgánica con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se añadió IPE al residuo obtenido y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. Se recogieron los cristales así precipitados por filtración y se secó el producto húmedo así obtenido a presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (1,65 g, e.e. del 99,8 %) en forma de cristales incoloros. Los datos espectrales de RMN de ^1H e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 63.

Ejemplo 69: [2,3,4-Trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilín]metilenmalonato de dietilo

A temperatura ambiente, se disolvieron hidróxido de potasio (330 mg) y sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio (82,7 mg) en DMF (15 ml). Tras añadir una solución (5 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)propanol (1 g, e.e. del 99,8 %) y etoximetilenmalonato de dietilo (2,09 g) en DMF, se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Tras añadir agua, se extrajo la mezcla de reacción líquida con una mezcla de disolventes de acetato de etilo y *n*-hexano (3:2). Se lavó la capa orgánica con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se añadió IPE al residuo obtenido y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. Se recogieron los cristales así precipitados por filtración y se secó el producto húmedo así obtenido a presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (1,7 g, e.e. del 99,8 %) en forma de cristales incoloros. Los datos espectrales de RMN de ^1H e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 63.

Ejemplo 70: [2,3,4-Trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilín]metilenmalonato de dietilo

A temperatura ambiente, se disolvieron hidróxido de potasio (330 mg) y sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio (82,7 mg) en DMF (15 ml). Tras añadir una solución (5 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)propanol (1 g, e.e. del 99,8 %) y etoximetilenmalonato de dietilo (2,09 g) en DMF, se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Tras añadir agua, se extrajo la mezcla de reacción líquida con una mezcla de disolventes de acetato de etilo y *n*-hexano (3:2). Se lavó la capa orgánica con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se añadió IPE al residuo obtenido y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. Se recogieron los cristales así precipitados por filtración y se secó el producto húmedo así obtenido a presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (1,65 g, e.e. del 99,8 %) en forma de cristales incoloros. Los datos espectrales de RMN de ^1H e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 63.

Ejemplo 71: [(3S)-7,8-Difluoro-3-metil-2,3-dihidro-4H-[1,4]benzoxazin-4-il]metilenmalonato de dietilo

A DMF (5 ml), se añadió *tert*-butóxido de potasio (74 mg) bajo enfriamiento con hielo. Tras añadir gota a gota una solución del compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 63 en DMF (1 ml), se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 18 horas. Tras tratarla de una manera convencional, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando de este modo 149 mg (79 %) del compuesto del título. Las constantes físicas de los compuestos obtenidos fueron idénticas a las descritas en la patente japonesa N° 2.769.174.

Ejemplo 72: [(3S)-7,8-Difluoro-3-metil-2,3-dihidro-4H-[1,4]benzoxazin-4-il]metilenmalonato de dietilo

A DMF (2 ml), se añadió *tert*-butóxido de potasio (226 mg) bajo enfriamiento con hielo. Tras añadir gota a gota una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 51 y etoximetilenmalonato de dietilo (293 mg) en DMF (0,5 ml), se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras tratarla de una manera convencional, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice, dando de este modo 113 mg (65 %) del compuesto del título. Las constantes físicas de los compuestos obtenidos fueron idénticas a las descritas en la patente japonesa N° 2.769.174.

Ejemplo 73: [(3S)-7,8-Difluoro-3,4-dihidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazin-4-il]metilenmalonato de dimetilo

Se disolvieron hidróxido de potasio (180 mg) y sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio (90,4 mg) en DMF (15 ml) mediante calentamiento hasta 60 °C, y a esto se añadió una solución de [2,3,4-trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilín]metilenmalonato de dietilo (1 g, e.e. del 99,8 %) y etoximetilenmalonato de dietilo (120 mg) en DMF (85 ml). Se agitó la mezcla obtenida a la misma temperatura durante 2 horas. Tras añadir agua, se extrajo la mezcla de reacción líquida con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 852 mg (e.e. del 99,8 %) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los descritos en la patente japonesa N° 2.769.174.

Ejemplo 74: [(3S)-7,8-Difluoro-3,4-dihidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazin-4-il]metilenmalonato de dietilo

Se disolvieron hidróxido de potasio (180 mg) y cloruro de benciltrimetilamonio (49,5 mg) en DMF (15 ml) mediante calentamiento hasta 70 °C, y a esto se añadió una solución de [2,3,4-trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilín]metilenmalonato de dietilo (1 g, e.e. del 99,8 %) y etoximetilenmalonato de dietilo (120 mg) en DMF (5 ml). Se agitó la mezcla obtenida a la misma temperatura durante 4 horas. Tras añadir agua, se extrajo la mezcla de reacción líquida con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 871 mg (e.e. del 99,8 %) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los descritos en la patente japonesa N° 2.769.174.

Ejemplo 75: [(3S)-7,8-Difluoro-3,4-dihidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazin-4-il]metilenmalonato de dietilo

Se disolvieron hidróxido de potasio (180 mg) y cloruro de benciltrimetilamonio (60,7 mg) en DMF (15 ml) mediante calentamiento hasta 60 °C, y a esto se añadió una solución de [2,3,4-trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilín]metilenmalonato de dietilo (1 g, e.e. del 99,8 %) y etoximetilenmalonato de dietilo (120 mg) en DMF. Se agitó la mezcla obtenida a la misma temperatura durante 7 horas. Tras añadir agua, se extrajo la mezcla de reacción líquida con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 899 mg (e.e. del 99,8 %) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los descritos en la patente japonesa N° 2.769.174.

Ejemplo 76: [(3S)-7,8-Difluoro-3,4-dihidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazin-4-il]metilenmalonato de dietilo

A temperatura ambiente, se disolvieron KOH (330 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (190,1 mg) en DMF (15 ml). Tras añadir una solución (5 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)propanol (1 g, e.e. del 99,8 %) y etoximetilenmalonato de dietilo (2,09 g) en DMF, se agitó la mezcla durante 1 hora. Seguidamente, se calentó hasta 60 °C y, a esto, se añadió una solución (5 ml) de KOH (330 mg) y etoximetilenmalonato de dietilo (120 mg) en DMF. Se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 5 horas. Tras añadir agua, se extrajo la mezcla de reacción líquida con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 1,37 mg (e.e. del 99,8 %) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los descritos en la patente japonesa N° 2.769.174.

Ejemplo 77: [(3S)-7,8-difluoro-3,4-dihidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazin-4-il]metilenmalonato de dietilo

A temperatura ambiente, se disolvieron KHO (330 mg) y sulfato de hidrógeno y tetrabutilamonio (82,7 mg) en DMF (15 ml). Tras añadir una solución (5 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilín)propanol (1 g, e.e. del 99,8 %) y etoximetilenmalonato de dietilo (2,09 g) en DMF, se agitó la mezcla durante 1 hora. Seguidamente, se calentó hasta 60 °C y, a esto, se añadió una solución (5 ml) de KOH (330 mg) y etoximetilenmalonato de dietilo (120 mg) en DMF. Se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 5 horas. Tras añadir agua, se extrajo la mezcla de reacción líquida con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente, se sometió el residuo obtenido a cromatografía en columna de gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 1,3 g (e.e. del 99,8 %) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los descritos en la patente japonesa N° 2.769.174.

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 HPLC 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 *tert*-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 HPLC fue de un e.e. >94 %. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los de una muestra sintetizada por separado.

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

A *tert*-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 ¹H (CD₃OD) δ: 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 C₁₆H₁₇NO₄S

Calculado (%):	C: 53,77; H: 4,79; N: 3,92 %
Encontrado (%):	C: 53,80; H: 4,81; N: 3,86 %

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

A *tert*-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 (NaHCO₃; 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 ¹H (270 MHz, CDCl₃) 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).

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. Se extrajo 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.

RMN de ^1H (270 MHz, CD_3OD) 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).

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

Análisis elemental como $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$

Calculado (%): C: 42,70; H: 4,66 %; N: 4,98 %

Encontrado (%): C: 42,70; H: 4,66 %; N: 4,92 %

10

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

A t-BuOK (1,24 g), se añadió DMF (18ml). 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 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.

15

20

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 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 compuesto del título (894 mg) en forma de cristales incoloros. Los diversos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 84.

25

30

35 Ejemplo 87: (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 NaHCO_3 (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.

40

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

A t-BuONa (748 mg), se añadió MAC (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 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 (±)-canforsulfónico (1,137 g) en EtOB 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.

45

50

RMN de ^1H (270 MHz, CD_3OD): 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).

55

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

Análisis elemental como $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$

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

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

60

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

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

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 (\pm)-canforsulfónico (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.

Ejemplo 90: (\pm)-Canforsulfonato de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina

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 (\pm)-canforsulfónico (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

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 NaHCO₃ (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.

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

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.

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

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-trifluoroanilino)propilo

Se disolvió 4-nitrobenzoato de 2-hidroxipropilo (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 ¹H (270 MHz, CDCl₃) 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-Trifluoroanilino)propanol

Se añadieron 4-nitrobenzoato de 2-(2,3,4-trifluoroanilino)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 ^1H (270 MHz, CDCl_3) 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-hidroxipropilo

5 Se disolvió 2-hidroxipropanol (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
10 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 ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ : 1,32 (d, 3,6 Hz, 3H), 4,24-4,42 (m, 3H), 8,22-8,33 (m, 4H).

15 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

20 A S-(-)-7,8-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-4H-[1,4]benzoxazina (15,8 g), se añadió etoximetilenmalonato 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
25 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
30 $[\alpha]_D = -68,1^\circ$ ($c = 0,250$, 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

35 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.
40 $[\alpha]_D = -65,6^\circ$ ($c = 0,985$, 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)

45 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
50 filtración en metanol al 95 % (400 ml), y a esto se añadió trietilamina (25 ml). Tras calentar bajo reflujo durante 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 recrystalizó el sólido cristalino así
55 obtenido en etanol-éter dietílico, dando así 12,0 g del compuesto del título (levofloxacin).
Punto de fusión: 226 a 230 °C (descomposición)
 $[\alpha]_D = -76,9^\circ$ ($c = 0,655$, NaOH (0,05 mol/l)).

60 Ejemplo 100: 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 disolvió ácido (S)-(-)-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-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
65 mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó bajo una presión reducida, dando así un compuesto de quelato de boro.

Punto de descomposición > 300 °C

$[\alpha]_D = -9,4^\circ$ (c = 0,490, DMSO)

Análisis elemental como $C_{13}H_8BF_4NO_4$

5	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 $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

20	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

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)

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).

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

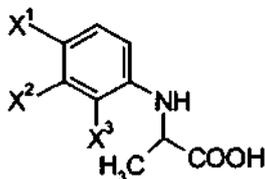
50	Calculado (%):	C: 59,82; H: 5,58; N: 11,63
	Encontrado (%):	C: 60,01; H: 5,69; N: 11,53

EM (m/e); 361 (M^+)

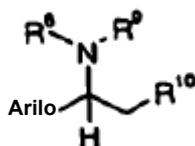
RMN de 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1,63 (3H, d, $J = 7$ Hz), 2,38 (3H, s), 2,54-2,60 (4H, m), 3,40-3,44 (4H, m), 4,35-4,52 (3H, m), 7,76 (1H, d), 8,64 (1H, s).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de un ácido 2-(2,3,4-trihalogenoanilín)propiónico compuesto de un solo isómero óptico, que comprende resolver ópticamente un compuesto representado por la siguiente fórmula:



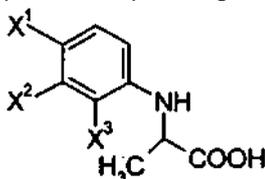
5 donde cada X^1 , X^2 y X^3 representa independientemente un átomo de halógeno; mediante el uso de una base orgánica ópticamente activa representada por la siguiente fórmula:



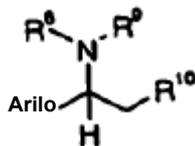
10 donde arilo representa un grupo arilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y cada R^8 , R^9 y R^{10} representan independientemente:

- 15 (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 halogenoalquilo 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 halogenoalquilo 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;
- 20 (3) un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o
- (4) un átomo de hidrógeno.

2. un proceso para la producción de un ácido 2-(2,3,4-trihalogenoanilín)propiónico compuesto de un solo isómero óptico, que comprende tratar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



25 donde cada X^1 , X^2 y X^3 representa independientemente un átomo de halógeno; con una base orgánica ópticamente activa, dando una sal diastereomérica de uno de los isómeros ópticos del ácido 2-(2,3,4-trihalogenoanilín)propiónico y la base orgánica ópticamente activa y, seguidamente, tratar la sal diastereomérica con un ácido; donde la base orgánica ópticamente activa es un compuesto representado por la siguiente fórmula:



30 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^8 , R^9 y R^{10} representan independientemente:

- 35 (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 halogenoalquilo 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;
- 40 (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 halogenoalquilo 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

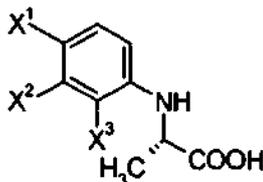
(4) un átomo de hidrógeno.

3. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2, donde la base orgánica ópticamente activa es 1-feniletilamina.

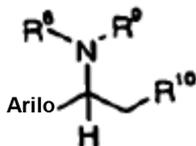
5 4. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2, donde la base orgánica ópticamente activa es 1-(*p*-tolil)etilamina.

10 5. El proceso según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2, donde la base orgánica ópticamente activa es 1-fenil-2-(tolil)etilamina.

6. Una sal de un compuesto de ácido carboxílico representada por la siguiente fórmula:



15 donde cada X¹, X² y X³ representa independientemente un átomo de halógeno; y una base orgánica ópticamente activa representada por la siguiente fórmula:



20 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 R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan independientemente:

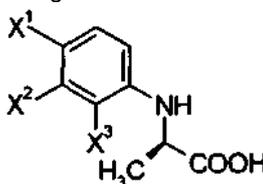
25 (1) un grupo fenilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano;

(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 halogenoalquilo 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;

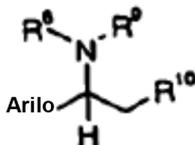
30 (3) un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o

(4) un átomo de hidrógeno.

7. Una sal de un compuesto representado por la siguiente fórmula:



35 donde cada X¹, X² y X³ representa independientemente un átomo de halógeno; y una base orgánica ópticamente activa representada por la siguiente fórmula:



40 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 R⁸, R⁹ y R¹⁰ representan independientemente:

(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 halogenoalquilo 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 halogenoalquilo 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

5 (4) un átomo de hidrógeno.

8. La sal según lo reivindicado en la reivindicación 6 o 7, donde la base orgánica ópticamente activa es 1-feniletilamina.

10 9. La sal según lo reivindicado en la reivindicación 8, 1-feniletilamina es (*R*)-(+)-1-feniletilamina.

10. La sal según lo reivindicado en la reivindicación 6 o 7, donde la base orgánica ópticamente activa es 1-(*p*-tolil)etilamina.

15 11. La sal según lo reivindicado en la reivindicación 10, donde la 1-(*p*-tolil)etilamina es (*R*)-(+)-1-(*p*-tolil)etilamina.

12. La sal según lo reivindicado en la reivindicación 6 o 7, donde la base orgánica ópticamente activa es 1-fenil-2-(*p*-tolil)etilamina.

20 13. La sal según lo reivindicado en la reivindicación 12, donde la 1-fenil-2-(*p*-tolil)etilamina es (*S*)-(+)-1-fenil-2-(*p*-tolil)etilamina.