(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 472 240**

(51) Int. Cl.:

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2000** **E 00957001 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014** **EP 1211254**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de benzoxazina y de sus intermedios**

(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:
30.06.2014

(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 2 472 240 T3

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

DESCRIPCIÓN

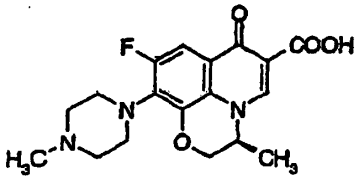
Procedimiento para la preparación de derivados de benzoxazina y de sus intermedios

Campo técnico

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

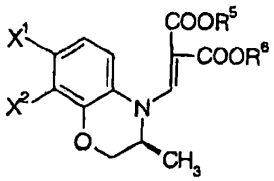
Técnica anterior

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]benzoxazino-6-carboxílico (levofloxacina, LVFX:JP-A-62-252790, el término "JP-A" según se utiliza en la presente memoria significa una "solicitud de patente Japonesa publicada no examinada).



es conocido como agente antibacteriano sintético excelente.

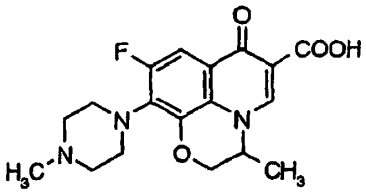
En cuanto a los intermedios en la producción de esta levofloxacina, también son útiles los compuestos representados por la fórmula (VI-a) (más adelante referidos como compuestos (VI-a); lo mismo se aplicará a los compuestos representados por otras fórmulas):



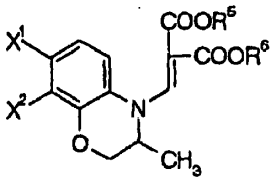
(VI-a)

(en donde X^1 y X^2, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno).

En cuanto a los 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]benzoxazino-6-carboxílico racémico (ofloxacina, OFLX):



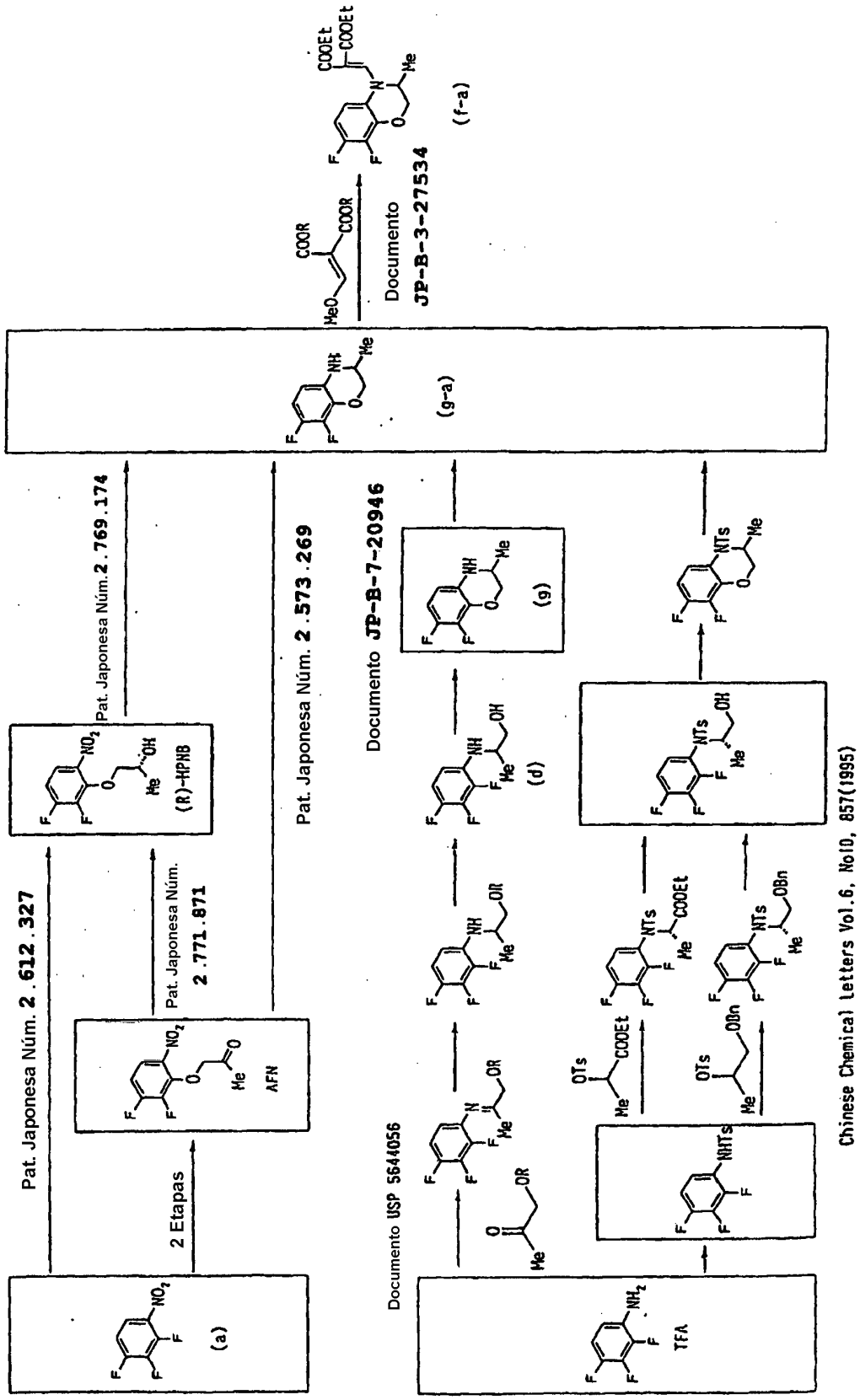
son útiles los compuestos representados por la fórmula (VI) :



(VI)

(en donde X^1 y X^2, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; y R^5 y R^6, representan cada uno independientemente un grupo alquilo).

Los procedimientos convencionales para producir el compuesto (VI-a) son los siguientes.



El procedimiento de producción referido por la Patente Japonesa Núm. 2.612.327 mostrada en la figura anterior adolece del problema de que aparece epimerización en condiciones alcalinas o ácidas y por lo tanto disminuye el rendimiento de (R)-NPNB ópticamente activo.

En el procedimiento referido por la Patente Japonesa Núm. 2.771.871 que es un método de reducción microbiana, es problemático purificar el producto puesto que las propiedades físicas del producto no son muy diferentes de las de la sustancia de partida.

Adicionalmente, el procedimiento referido por la Patente Japonesa Núm. 2.573.269 tiene que mejorar mucho como procedimiento industrial, puesto que en el mismo se utiliza como agente reducto un hidruro de metal alcalino de aciloxiboro asimétrico caro.

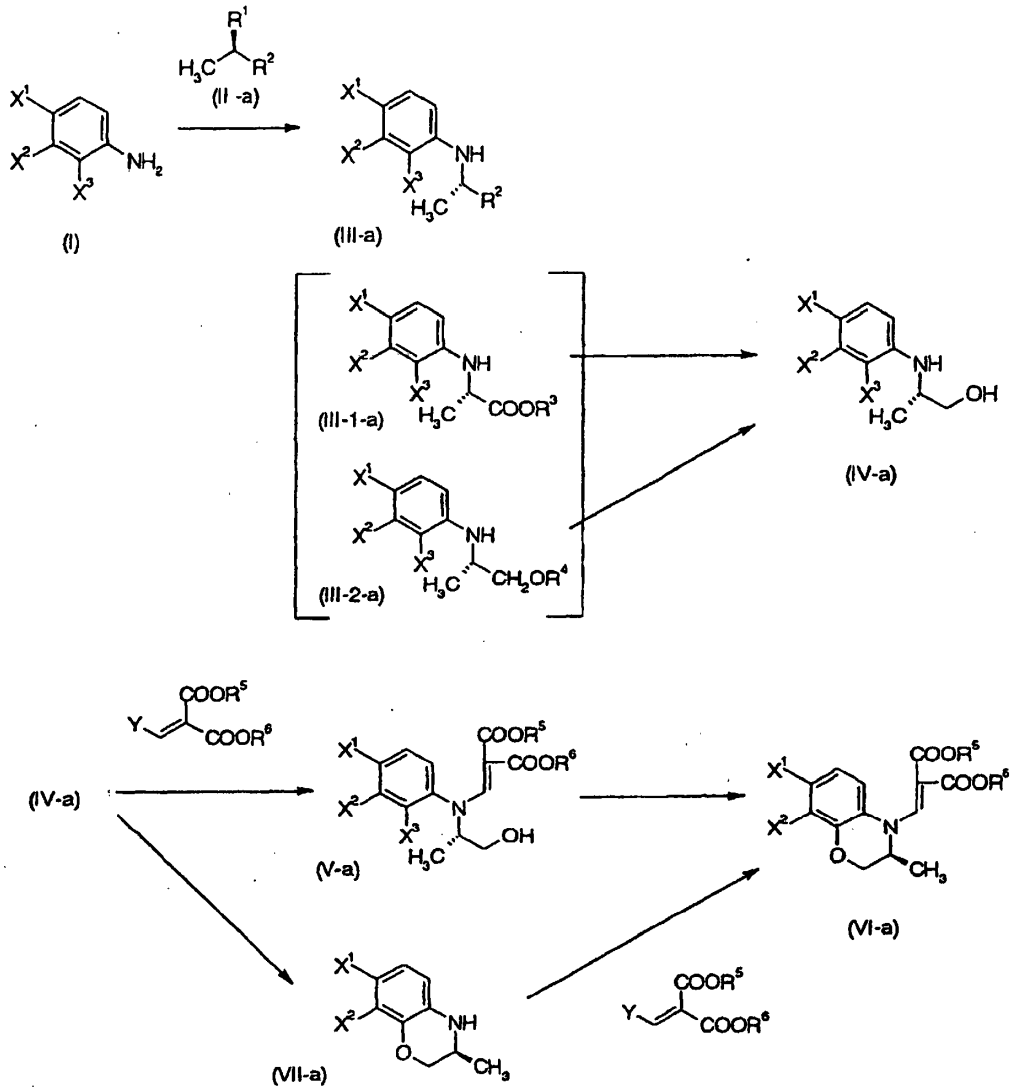
En el método de resolución óptica referido por el documento JP-B-7-20946 (el término "JP-B" según se utiliza en la presente memoria significa una "publicación de patente Japonesa examinada), además, es necesario explorar la reutilización del isómero innecesario que se forma teóricamente a una razón de 50%.

El procedimiento de producción referido por la Patente de los Estados Unidos 5.644.056 se refiere a una reacción de un racemato. Para producir levofloxacina por medio de este procedimiento, por lo tanto, se requiere resolver ópticamente el producto obtenido y el isómero innecesario se debe racemizar o invertir. Por añadidura, la memoria descriptiva de esta patente no describe ningún ejemplo experimental de compuesto ópticamente activo.

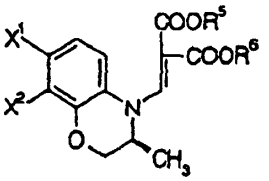
El procedimiento referido por el documento Chino (Chinese Chemical Letters Vol. 6, Núm. 10, 857-860 (1995)) adolece del problema de que es necesaria una etapa adicional para la desprotección del grupo p-toluenosulfoniloxi utilizado como grupo protector.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos por medio de los cuales se puede sintetizar económicamente el compuesto (VI-a) importante como intermedio en la producción de levofloxacina en un corto período de tiempo y que de este modo son procedimientos de producción industrialmente favorables. Como resultado de estudios exhaustivos, los autores de la presente invención han encontrado que el objeto se puede lograr produciendo un intermedio de levofloxacina de acuerdo con las siguientes rutas sintéticas, completando de este modo la presente invención. La siguiente figura muestra los procedimientos para producir el compuesto (VI) a partir del compuesto (I).

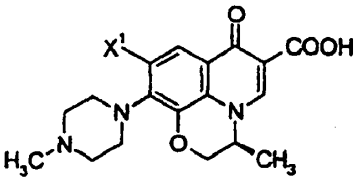


Por lo tanto, la presente invención proporciona procedimientos para producir ventajosamente desde el punto de vista industrial el compuesto representado por la fórmula (VI-a) que es un intermedio para producir ventajosamente levofloxacina desde el punto de vista industrial:

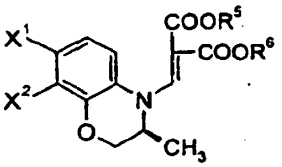


(VI-a)

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula:

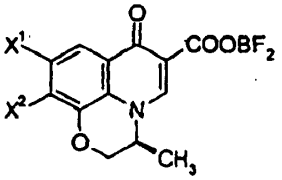


que comprende obtener un compuesto representado por la fórmula (VI-a) mediante cualquiera de los siguientes Procedimientos A, B, E, G e I:

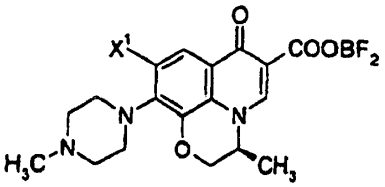


(VI-a)

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



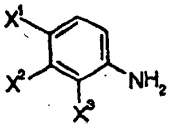
hacer reaccionar este compuesto con 4-metilpiperazina para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula:



y escindir y eliminar a continuación el quelato de boro de este compuesto:

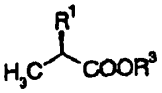
Procedimiento A:

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



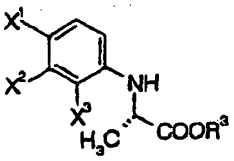
(I)

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



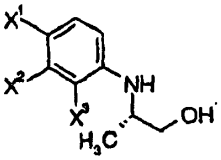
(II-1-a)

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



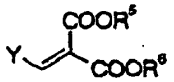
(III-1-a)

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

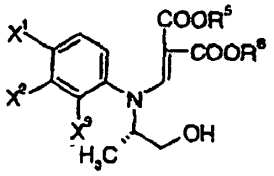


(IV-a)

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



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

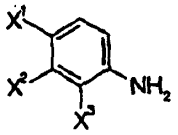


(V-a)

y a continuación tratar este compuesto en presencia de una base.

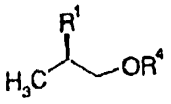
Procedimiento B:

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



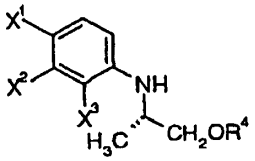
(I)

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



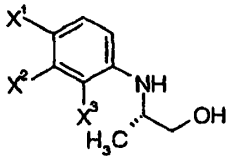
(II-2-a)

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



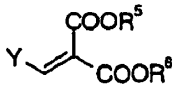
(III-2-a)

eliminar el grupo protector de hidroxilo (el sustituyente R^4) de este compuesto para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a):

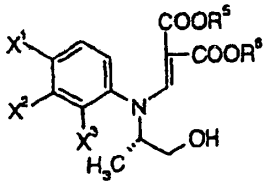


(IV-a)

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



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

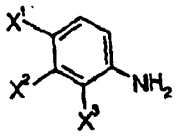


(V-a)

y a continuación tratar este compuesto en presencia de una base;

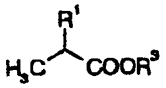
Procedimiento E:

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



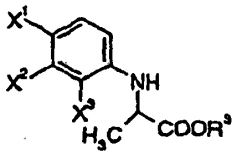
(I)

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



(II-1)

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



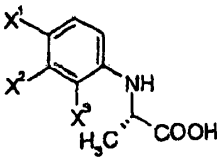
(III-1)

y a continuación someter este compuesto al siguiente Método 1 o 2;

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

Método 2:
en el caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, un método que comprende resolver ópticamente este compuesto haciéndolo reaccionar con una base orgánica ópticamente activa;

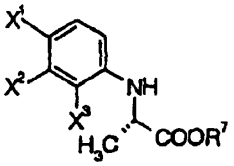
para obtener un compuesto ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



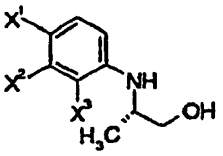
esterificar este compuesto en presencia de un alcohol representado por la siguiente fórmula:

R^7-OR

para producir un éster compuesto representado por la siguiente fórmula:

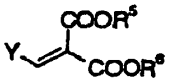


reducir este compuesto a un compuesto representado por la fórmula (IV-a):

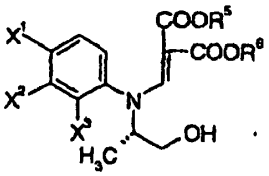


(IV-a)

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



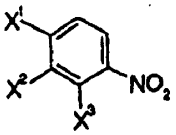
para producir un compuesto representado por la fórmula (V-a):



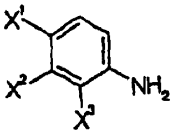
(V-a)

y a continuación tratar este compuesto en presencia de una base ;

Procedimiento G:
un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



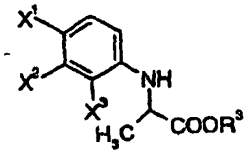
o por la siguiente fórmula:



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

$CH_3COCOOR^3$

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

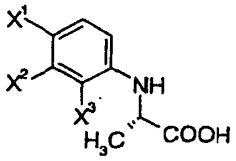


(III-1)

y a continuación someter este compuesto al siguiente Método 1 o 2;
Método 1:
en el caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) cuando R^3 no es un átomo de hidrógeno, un método que comprende tratar este compuesto con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo y, una vez completado este tratamiento, aislar el producto de la mezcla líquida tratada;
en donde la enzima es una esterasa, proteasa o quimotripsina originadas en una bacteria del género *Bacillus, Micrococcus* o *Actinomyces*; un hongo del género *Aspergillus, Rhizopus*, *Nannizia* o *Pennicillium*; o una levadura del género *Candida*, *Saccharomyces* o *Zygoascus;*

Método 2:
en el caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, un método que comprende resolver ópticamente este compuesto haciéndolo reaccionar con una base orgánica ópticamente activa;

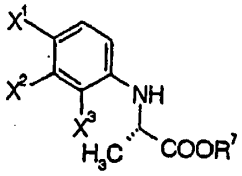
para obtener un compuesto ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



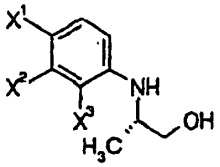
esterificar este compuesto en presencia de un alcohol representado por la siguiente fórmula:

R^7-OH

para producir un éster compuesto representado por la siguiente fórmula:

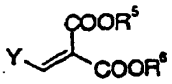


reducir el compuesto a un compuesto representado por la fórmula (IV-a):

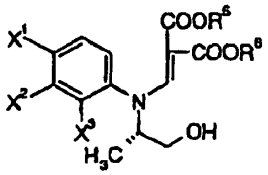


(IV-a)

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



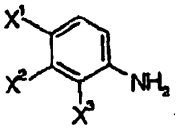
para producir un compuesto representado por la fórmula (V-a):



(V-a)

y a continuación tratar este compuesto en presencia de una base;

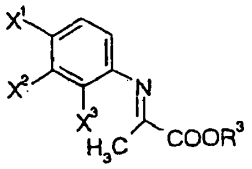
Procedimiento I:
un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



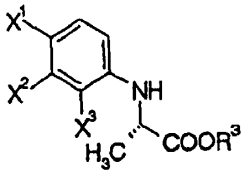
con un compuesto representado por la siguiente fórmula:

$CH_3COCOOR^3$

para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula:

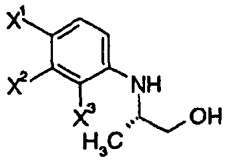


reducir asimétricamente este compuesto a un compuesto representado por la fórmula (III-1-a):



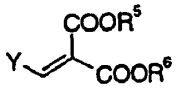
(III-1-a)

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

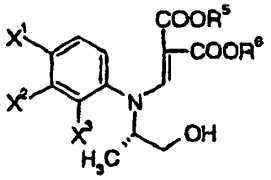


(IV-a)

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



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

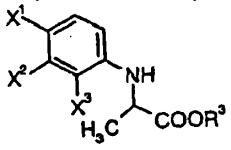


(V-a)

y a continuación tratar este compuesto en presencia de una base;
en donde en cada una de las fórmulas anteriores, X^1, X^2 y R^3, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; R^1 representa un grupo eliminable; R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; R^4 representa un grupo protector de hidroxilo; R^5 y R^6, representan cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; R^7 representa un grupo protector de carboxilo; e Y representa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno o un grupo dialquilamino en 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. Los sustituyentes que se utilizarán más adelante tienen respectivamente los mismos significados que se han definido anteriormente.

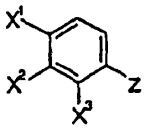
La presente invención se refiere adicionalmente a los siguientes procedimientos que constituyen cada uno de los Procedimientos descritos anteriormente.

Con respecto a los procedimientos para producir el compuesto representado por la fórmula (III-a) en el Procedimiento G;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1):



(III-1)

que está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-0):



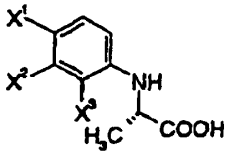
(I-0)

(en donde Z representa un grupo nitro o un grupo amino; y los otros grupos son los que se han definido anteriormente;)
con un compuesto representado por la siguiente fórmula;

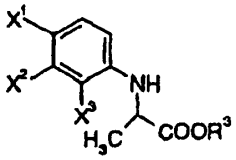
$CH_3COCOOR^3$

opcionalmente en presencia de un aceptor de ácido o un ácido, en presencia de un catalizador metálico en una atmósfera de gas hidrógeno;
el anterior procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1) en donde R^3 es un átomo de hidrógeno;
el anterior procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1) en donde R^3 es un grupo metilo;
el anterior procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1) en donde R^3 es un grupo etilo;
el anterior procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1) en donde Z es un grupo amino;
el anterior procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1) en donde Z es un grupo nitro;
el anterior procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1) en donde Z es un grupo amino y R^3 es un átomo de hidrógeno;
el anterior procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1) en donde Z es un grupo amino y R^3 es un grupo metilo;
el anterior procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1) en donde Z es un grupo amino y R^3 es un grupo etilo;
el anterior procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1) en donde Z es un grupo nitro y R^3 es un átomo de hidrógeno;
el anterior procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1) en donde Z es un grupo nitro y R^3 es un grupo metilo; y
el anterior procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (III-1), en donde Z es un grupo nitro y R^3 es un grupo etilo.

Con respecto a los procedimientos que implican la separación de un solo isómero óptico en los Procedimientos E y, G;
un procedimiento para producir un compuesto ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:

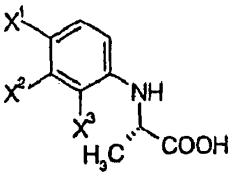


que está caracterizado por tratar un compuesto éster entre el compuesto representado por la fórmula (III-1):

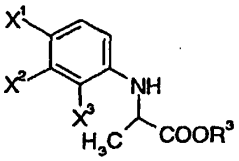


(III-1)

con una enzima capaz de hidrolizar asimétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo y aislar a continuación el producto de la mezcla líquida tratada;
un procedimiento para producir un compuesto ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:

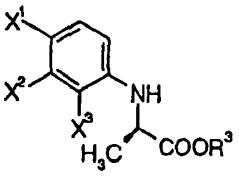


que está caracterizado por tratar un compuesto éster entre los compuestos representados por la fórmula (III-1):



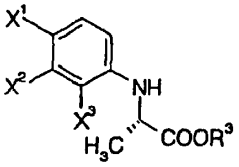
(III-1)

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



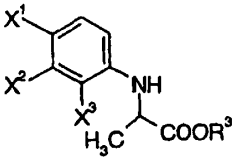
(III-1-b);

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



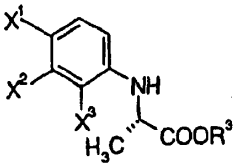
(III-1-a)

que está caracterizado por tratar un compuesto éster entre los compuestos representados por la fórmula (III-1):



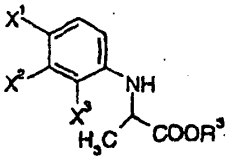
(III-1)

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



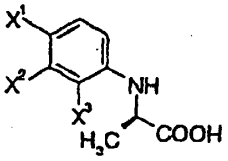
(III-1-a)

que está caracterizado por tratar un compuesto éster entre los compuestos representados por la fórmula (III-1):



(III-1)

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

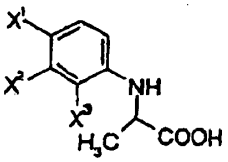


cada uno de los procedimientos de producción descritos anteriormente en donde R^3 es un grupo metilo;
cada uno de los Procedimientos de producción descritos anteriormente en donde R^3 es un grupo etilo.

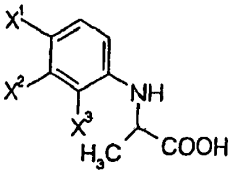
En cada uno de los procedimientos de producción descritos anteriormente la enzima que se va a utilizar en el tratamiento es una esterasa, proteasa o quimotripsina.

En cada uno de los procedimientos de producción descritos anteriormente el microorganismo es un microorganismo seleccionado entre bacterias pertenecientes a los géneros *Bacillus, Micrococcus* y *Actinomyces;*
entre hongos pertenecientes a los géneros *Aspergillus, Rhizopus, Nannizia* y *Penicillium*; o
entre levaduras pertenecientes a los géneros *Candida*, *Saccharomyces* y *Zygoascus*.

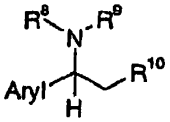
Con respecto a los procedimientos que implican la separación de un solo isómero óptico en los Procedimientos E, G; un procedimiento para producir un ácido 2-(2,3,4-trihalogenoanilino)propiónico compuesto de un solo isómero óptico, que está caracterizado por resolver ópticamente un compuesto representado por la siguiente fórmula:



utilizando una base orgánica ópticamente activa;
un procedimiento para producir un ácido 2-(2,3,4-trihalogenoanilino)propiónico compuesto de un solo isómero óptico, que está caracterizado por tratar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



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



(en 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

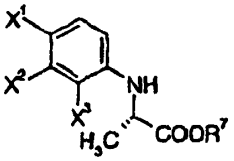
R^8, R^9 y R^{10}, representan cada uno independientemente:
(1) un grupo fenilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un 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
(4) un átomo de hidrógeno);

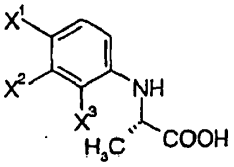
los procedimientos anteriormente descritos para producir un solo isómero óptico en donde la base orgánica ópticamente activa es 1-feniletilamina;
los procedimientos anteriormente descritos para producir un solo isómero óptico en donde la base orgánica ópticamente activa es 1-(p-tolil)etilamina; y
los procedimientos anteriormente descritos para producir un solo isómero óptico en donde la base orgánica ópticamente activa es 1-fenil-2-(tolil)etilamina.

Con respecto a los procedimientos de producción que implican la separación de un solo isómero óptico en los procedimientos E y G;

un procedimiento para producir un éster compuesto representado por la siguiente fórmula:



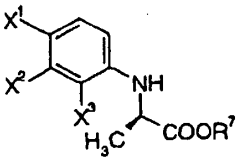
que está caracterizado por tratar un compuesto ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



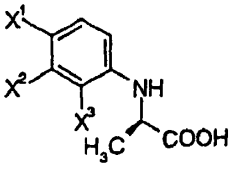
en presencia de un compuesto representado por la siguiente fórmula:

R^7-OH

y un catalizador ácido; y
un procedimiento para producir un éster compuesto representado por la siguiente fórmula:



que está caracterizado por tratar un compuesto ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



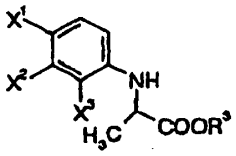
en presencia de un compuesto representado por la siguiente fórmula:

R^7-OH

y un catalizador ácido.

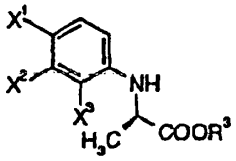
Con respecto a los procedimientos de producción que implican la separación de un solo isómero óptico en los Procedimientos E y G:

un procedimiento para producir un éster compuesto en un racemato representado por la formula (III-1):



(III-1)

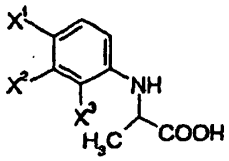
que está caracterizado por tratar un compuesto éster entre los compuestos representados por la fórmula (III-1-b):



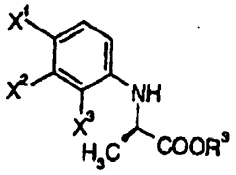
(III-1-b)

en presencia de a base;
un procedimiento para producir un éster compuesto como se ha descrito anteriormente en donde la base es un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno;
un procedimiento para producir un compuesto éster como se ha descrito anteriormente en donde la base es 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,8-diazabiciclo[4,3,0]undec-5-eno (DBN);
un procedimiento para producir un compuesto éster como se ha descrito anteriormente en donde la base es un carbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo; y
un procedimiento para producir un compuesto éster como se ha descrito anteriormente en donde la base es carbonato de potasio.

Con respecto a los procedimientos de producción que implican la separación de un solo isómero óptico en los Procedimientos E y G:
un procedimiento para producir un compuesto ácido carboxílico racémico representado por la siguiente fórmula:



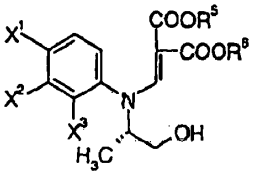
que está caracterizado por racemizar un compuesto éster entre los compuestos representados por la siguiente fórmula (III-1-b) mediante tratamiento en presencia de una base:



(III-1-b)

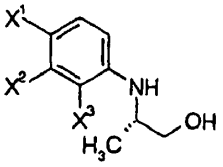
y a continuación hidrolizar:
un procedimiento para producir un compuesto ácido carboxílico racémico como se ha descrito anteriormente en donde la base es un alcóxido metálico;
un procedimiento para producir un compuesto ácido carboxílico racémico como se ha descrito anteriormente en donde la base es butóxido de potasio terciario;
un procedimiento para producir un compuesto ácido carboxílico racémico como se ha descrito anteriormente en donde la base es un carbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo;
un procedimiento para producir un compuesto ácido carboxílico racémico como se ha descrito anteriormente en donde la base es carbonato de potasio.

Con respecto a los procedimientos para producir el compuesto (V-a) en los Procedimientos A, B, E, G y I;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (V-a):



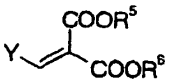
(V-a)

que está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV-a):

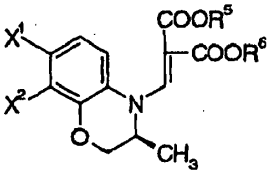


(IV-a)

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

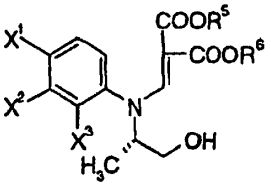


Con respecto a los procedimientos para producir el compuesto (VI-a) en los Procedimientos A, B, E, G y I;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (VI-a):



(VI-a)

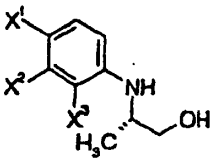
que está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V-a):



(V-a)

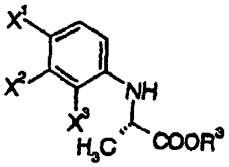
en condiciones alcalinas;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (VI-a) como se ha descrito anteriormente en donde las condiciones alcalinas son condiciones alcalinas con la coexistencia de una base y un catalizador de transferencia de fase;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (VI-a) como se ha descrito anteriormente en donde la base es un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (VI-a) como se ha descrito anteriormente en donde la base es hidróxido de potasio;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (VI-a) como se ha descrito anteriormente en donde el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario o un éter corona;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (VI-a) como se ha descrito anteriormente en donde el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (VI-a) como se ha descrito anteriormente en donde sal de amonio cuaternario es cloruro de tetra(n-hexil)amonio, cloruro de tribencilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de trimetilfenilamonio o hidrogenosulfato de tetrabutilamonio.

Con respecto a las etapas de reducción de un compuesto éster en los Procedimientos A, E, G y I
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



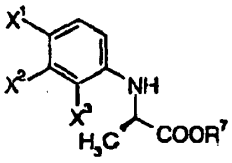
(IV-a)

que está caracterizado por tratar un compuesto representado por la fórmula (III-1-a):



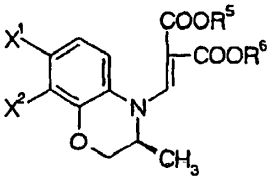
(III-1-a)

o un compuesto representado por la siguiente fórmula:



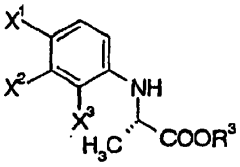
en un disolvente aprótico con un compuesto borohidruro metálico y un alcohol;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde el compuesto representado por la fórmula (III-1-a) es un compuesto éster;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde R^3 y A^7 son cada uno un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde R^3 y R^7 son cada uno un grupo metilo;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde R^3 y R^7 son cada uno un grupo etilo;
cada procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde el disolvente aprótico es un disolvente seleccionado entre los compuestos seleccionados del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, alcanos, cicloalcanos, éteres, hidrocarburos halogenados y ésteres de ácido acético;
cada procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde el disolvente aprótico es un hidrocarburo aromático;
cada procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde el disolvente aprótico es un alcano;
cada procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde el disolvente aprótico es un cicloalcano;
cada procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde el disolvente aprótico es un éter;
cada procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde el disolvente aprótico es a hidrocarburo halogenado;
cada procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde el disolvente aprótico es un éster de ácido acético;
cada procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde el alcohol es un alcohol primario;
cada procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde el alcohol primario es metanol;
cada procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde el compuesto borohidruro metálico es borohidruro de sodio; y
cada procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a) como se ha descrito anteriormente en donde R^1, X^2 y X^3 son cada uno un átomo de flúor.

Con respecto a las etapas de reducción de un compuesto éster en los Procedimientos A, B, E, G y I;
un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (VI-a):



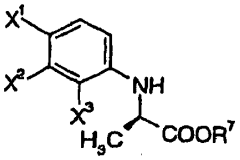
(VI-a)

que está caracterizado por hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III-1-a):

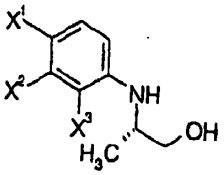


(III-1-a)

o un compuesto representado por la siguiente fórmula:

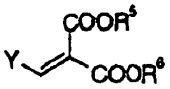


con un compuesto borohidruro metálico en un disolvente aprótico en presencia de un alcohol para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a):

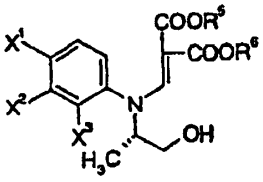


(IV-a)

a continuación hacer reaccionar este compuesto con un compuesto representado por la siguiente fórmula en condiciones alcalinas:



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

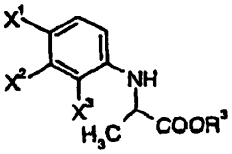


(V-a)

y tratar este compuesto en condiciones alcalinas.

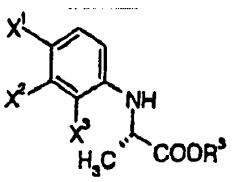
Adicionalmente, los siguientes compuestos que tienen que ver con los Procedimientos y etapas anteriores se describen en la presente memoria.

Compuestos representados por la fórmula (III-1):



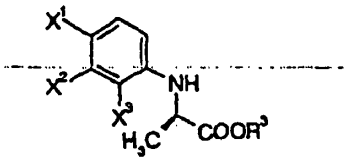
(III-1)

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



(III-1-a)

(en donde X^1, X^2 y X^3, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; y R^9 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo);
compuestos representados por la fórmula (III-1-b):

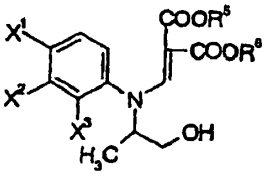


(III-1-b)

(en donde X^1, X^2 y X^3, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; y R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo);

cada uno de los compuestos de fórmula (III-1), (III-1-a) o (III-1-b) en donde R^3 es un átomo de hidrógeno;
cada uno de los compuestos de fórmula (III-1), (III-I-a) o (III-1-b) en donde R^3 es un grupo metilo;
cada uno de los compuestos de fórmula (III-1), (III-1-a) o (III-1-b) en donde R^3 es un grupo etilo;
cada uno de los compuestos de fórmula (III-1), (III-1-a) o (III-1-b) en donde X^1, X^2 y X^3 son cada uno un átomo de flúor.

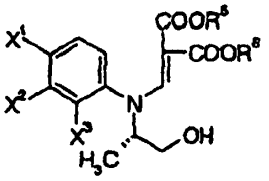
La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (V):



(V)

en donde X^1, X^2 y X^3, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; y R^5 y R^6, representan cada uno independientemente un grupo alquilo.

La invención también se refiere a un compuesto representado por la fórmula (V-a):



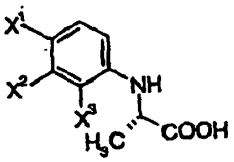
(V-a)

en donde X^1, X^2 y X^3, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; y R^5 y R^6, representan cada uno independientemente un grupo alquilo.

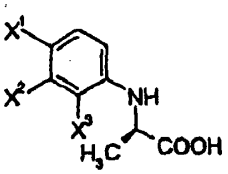
De acuerdo con realizaciones concretas, la presente invención se refiere a compuestos de formula (V) o (V-a) en donde X^1, X^2 y X^3 son cada uno un átomo de flúor.

Adicionalmente, se describen en la presente memoria las siguientes sales que tienen que ver con los Procedimientos y Etapas anteriores.

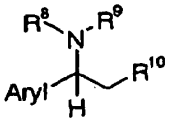
Las sales de los compuestos ácido carboxílico representados por la siguiente fórmula:



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



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

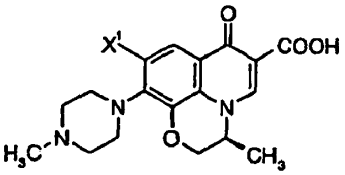


(en donde Arilo representa un grupo arilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y
R^8, R^9 y R^{10}, representan cada uno independientemente:

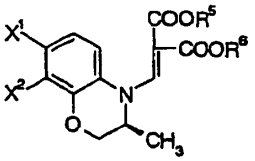
(1) un grupo fenilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano;
(2) un grupo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

las sales anteriormente descritas en donde la base orgánica ópticamente activa es 1-feniletilamina;
las sales anteriormente descritas en donde la 1-feniletilamina es (R)-(+)-1-feniletilamina;
las sales anteriormente descritas en donde la base orgánica ópticamente activa es 1-(p-tolil)etilamina;
las sales anteriormente descritas en donde la 1-(p-tolil)etilamina es (R)-(+)-1-(p-tolil)etilamina;
las sales anteriormente descritas en donde la base orgánica ópticamente activa es 1-fenil-2-(p-tolil)etilamina;
las sales anteriormente descritas en donde la 1-fenil-2-(p-tolil) etilamina es (S)-(+)-1-fenil-2- (p-tolil)etilamina;
cada una de las sales anteriormente descritas en donde X^1, X^2 y X^3 son cada uno un átomo de flúor.

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

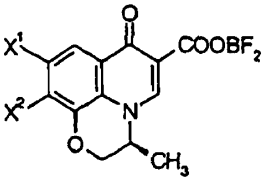


con el uso de un compuesto representado por la fórmula (VI-a) que ha sido producido mediante cada uno de los procedimientos y cada uno de los compuestos de la invención; que está caracterizado por implicar las siguientes etapas para preparar un compuesto representado por la fórmula (VI-a) mediante cualquiera de los Procedimientos A, B, E, G e I

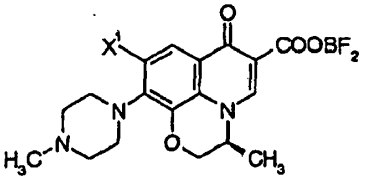


(VI-a)

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



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



y a continuación escindir el quelato de boro de este compuesto.

La presente invención se refiere además a los siguientes procedimientos de producción:

un procedimiento para producir levofloxacina como se ha descrito anteriormente en donde el Procedimiento A se utiliza como procedimiento para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a);

un procedimiento para producir levofloxacina como se ha descrito anteriormente en donde el Procedimiento B se utiliza como procedimiento para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a);

un procedimiento para producir levofloxacina como se ha descrito anteriormente en donde el Procedimiento E se utiliza como procedimiento para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a);

un procedimiento para producir levofloxacina como se ha descrito anteriormente en donde el Procedimiento G se utiliza como procedimiento para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a);

un procedimiento para producir levofloxacina como se ha descrito anteriormente en donde el Procedimiento I se utiliza como procedimiento para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a);

un procedimiento para producir levofloxacina como se ha descrito anteriormente en donde R^1 y X^2 son cada uno un átomo de flúor;

un procedimiento para producir levofloxacina como se ha descrito anteriormente en donde el compuesto de trifluoruro de boro es un compuesto de trifluoruro de boro compuesto de trifluoruro de boro y un compuesto éter;

un procedimiento para producir levofloxacina como se ha descrito anteriormente en donde el compuesto de trifluoruro de boro es un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico o un complejo de trifluoruro de boro-tetrahidrofurano;

un procedimiento para producir levofloxacina como se ha descrito anteriormente en donde la reacción con 4-metilpiperazina es una reacción llevada a cabo en presencia de una trialquilamina;

un procedimiento, para producir levofloxacina como se ha descrito anteriormente en donde la trialquilamina es trietilamina o tributilamina.

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

X^1, X^2 y X^3, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de flúor.

R^1 representa un grupo eliminable. En cuanto al grupo eliminable, se pueden citar átomos de halógeno, grupos alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituidos, grupos arilsulfoniloxi opcionalmente sustituidos.

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

Como ejemplos de los grupos arilsulfoniloxi opcionalmente sustituidos, se pueden citar un grupo bencenosulfoniloxi, un grupo p-toluenosuifoniloxi, un grupo m-toluenosulfoniloxi, un grupo p-nitrobencenosulfoniloxi, un grupo m-

nitrobencenosulfoniloxi, un grupo p-metoxibencenosulfoniloxi, un grupo p-clorobencenosulfoniloxi, un grupo m-clorobencenosulfoniloxi, un grupo 2,4-dimetilbencenosulfoniloxi y un grupo 3,5-dinitrobencenosulfoniloxi.

En cuanto al grupo eliminable, son preferibles los grupos sulfoniloxi sustituidos y los átomos de halógeno y son aún más preferibles el grupo trifluorometanosulfoniloxi, el grupo metanosulfoniloxi, el grupo p-toluenosulfoniloxi, el átomo de cloro.

R^1 representa $-COOR^3$ o $-CH_2OR^4$.

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo.

Los grupos carboxilo pueden ser los que se utilizan normalmente en la técnica. Los ejemplos concretos de los mismos incluyen grupos aralquilo, grupos alquilo.

El término grupos aralquilo significa grupos compuestos por un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo arilo. Los ejemplos concretos de los mismos incluyen el grupo bencilo, el grupo naftilmetilo.

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

En cuanto a R^3, son preferibles los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y son particularmente preferibles el grupo metilo, grupo etilo y grupo isopropilo.

R^4 representa un grupo protector de hidroxilo. En cuanto al grupo protector de hidroxilo, se pueden citar grupos alquilo opcionalmente sustituidos, grupos arilo opcionalmente sustituidos, grupos aralquilo opcionalmente sustituidos, grupos acilo opcionalmente sustituidos.

En cuanto a los grupos alquilo opcionalmente sustituidos, se pueden citar el grupo metoximetilo, el grupo metoxietilo.

En cuanto a los grupos arilo opcionalmente sustituidos se pueden citar, el grupo fenilo, el grupo dimetoxifenilo, el grupo p-metoxifenilo, etc.

En cuanto a los grupos aralquilo opcionalmente sustituidos, se pueden citar el grupo α-feniletilo, el grupo bencilo, el grupo tritilo, el grupo tolilo.

En cuanto a los grupos acilo opcionalmente sustituidos, se pueden citar el grupo acetilo, el grupo metoxiacetilo, el grupo trifluoroacetilo, el grupo cloroacetilo, el grupo pivaloílo, el grupo formilo, el grupo benzoílo, el grupo p-metoxibencilo, el grupo p-nitrobenzoílo.

En cuanto a R^4, son preferibles los grupos acilo opcionalmente sustituidos y es particularmente preferible el grupo p-nitrobenzoílo.

R^5 y R^6 representan independientemente un grupo alquilo y son preferibles el grupo metilo y el grupo etilo.

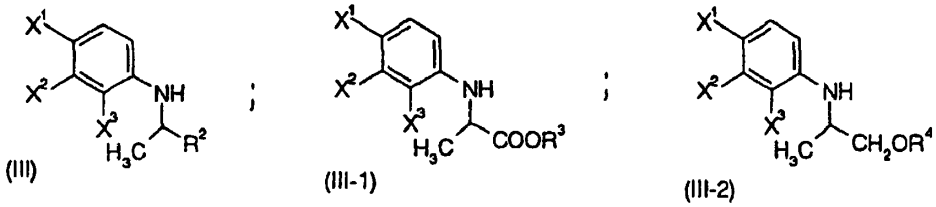
R^7 representa un grupo protector de carboxilo que puede ser el mismo que los grupos citados anteriormente en relación con R^3.

Y representa un grupo alcoxi, un átomo de halógeno o un grupo dialquilamino (en donde los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes (siendo preferiblemente iguales) y cada uno tiene de 1 a 6 átomos de carbono). Entre todos, son preferibles los grupos alcoxi. Los grupos alcoxi pueden ser grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y por lo tanto son preferibles un grupo metoxi y un grupo etoxi.

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

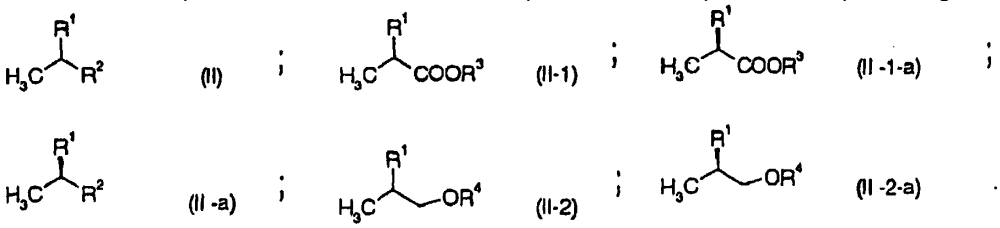
A continuación se ilustrará con detalle cada etapa de la presente invención.

Etapa del compuesto (I) al compuesto (III)



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

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



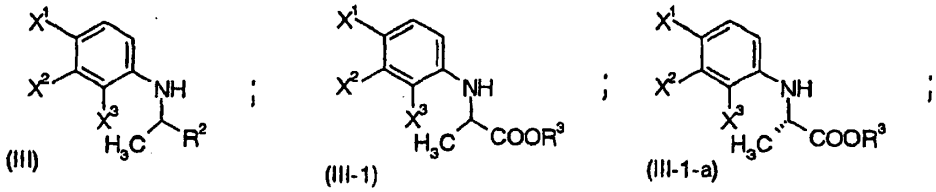
El compuesto (II) se puede producir por medio de diversos métodos. Se puede obtener mediante la conversión de un compuesto éster de ácido láctico.

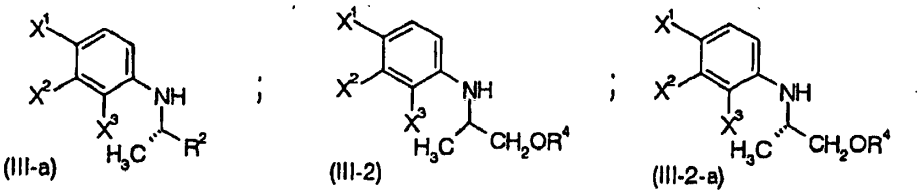
Por ejemplo, el compuesto (II-1-a) se puede obtener por conversión del grupo hidroxilo de un compuesto éster de ácido D-láctico en un grupo susceptible de ser eliminado. Es decir, el grupo hidroxilo se puede convertir en grupo acetoxi o grupo trifluoroacetoxi por tratamiento del compuesto con anhídrido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

El compuesto (II-2-a) se obtiene mediante la protección del grupo hidroxilo del compuesto éster de ácido D-láctico, reduciendo a continuación el radical éster carboxilo en un grupo hidroximetilo, protegiendo el grupo hidroxilo obtenido de este modo, eliminando el grupo protector del grupo hidroxilo que ha sido protegido de forma preliminar para restaurar de ese modo el grupo hidroxilo y, a continuación, convirtiéndolo en un grupo eliminable mediante el mismo método descrito anteriormente.

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

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





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

El compuesto (II) se puede utilizar en una cantidad de 1 a 2 veces (por mol), preferiblemente de 1,0 a 1.1 veces, basándose en el número de moles del compuesto (I).

En cuanto a la base, se puede utilizar una base ya sea inorgánica u orgánica. Los ejemplos de la base inorgánica incluyen carbonatos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; y haluros de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como fluoruro de potasio, fluoruro de cesio y yoduro de potasio.

Los ejemplos de la base orgánica incluyen trialquilaminas tales como trietilamina y etildiisopropilamina: derivados de N, N-dialquilanilina que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como N, N-dimetilanilina y N, N-dietilanilina; y derivados de piridina opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como piridina y 2,6-lutidina.

En el caso en el que R^1 es un grupo trifluorometanosulfoniloxi, es preferible llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica, más preferiblemente 2, 6-lutidina. En el caso en el que R^1 es 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 hidrogenocarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, aún más preferiblemente carbonato de potasio.

La base se puede utilizar en una cantidad de 1 a 3 veces (por mol), preferiblemente de 1,1 a 2 veces, basándose en el número de moles del compuesto (I).

En cuanto al disolvente, se puede utilizar cualquier disolvente que no ejerza ningún efecto sobre la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como tolueno y xileno; éteres disolventes tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; disolventes cetónicos tales como acetona y metiletilcetona; amidas disolventes tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y N,N-dimetilacetamida (DMAC); disolventes hidrocarbonados halogenados tales como diclorometano y cloroformo; ésteres disolventes tales como acetato de metilo y acetato de etilo; y alcoholes disolventes tales como metanol, etanol e isopropanol (IPA).

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

El disolvente se puede utilizar en una cantidad de 5 veces o más, preferiblemente de 10 a 15 veces, basándose en el compuesto (I). (El uso de 1 ml de un disolvente por gramo del compuesto (I) es referido como cantidad de 1 vez).

En el caso en el que R^1 es un átomo de halógeno, un grupo metanosulfoniloxi o un grupo p-toluenosulfoniloxi, el rendimiento se puede elevar utilizando un aditivo. Los ejemplos del aditivo 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(n-hexil)amonio y yoduro de tetra(n-hexil)amonio; y éteres corona tales como 18-corona-6,15-corona-5.

Como aditivo, se prefiere un catalizador de transferencia de fase.

Entre todos, es más preferible una sal de amonio cuaternario lipófila.

El aditivo se puede utilizar en una cantidad de 1 a 100%, preferiblemente de 5 a 30%, basándose en el número de moles del compuesto (I).

En el caso de la reacción del compuesto (II-1), la temperatura de reacción no está particularmente restringida con tal que no exceda el punto de ebullición del disolvente utilizado. Normalmente, ésta oscila de -5°C a 50°C, preferiblemente de -5°C a la temperatura ambiente. En el caso de la reacción del compuesto (II-2), la temperatura de reacción oscila normalmente entre -78°C y 50°C, preferiblemente de -50°C a 0°C y aún más preferiblemente de

-50°C a -30°C.

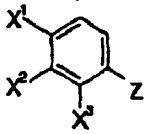
Aunque el tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, la reacción se completa normalmente en aproximadamente 30 minutos a 5 días.

En el caso en el que el producto es el compuesto (III-1), el producto se puede utilizar tal cual en la siguiente etapa sin aislamiento. Es decir, las etapas del compuesto (I) al compuesto (IV) se pueden llevar a cabo de forma continua.

En la etapa de producción del compuesto (IV) a partir del compuesto (III), es necesario seleccionar un método diferente dependiendo del compuesto (III), esto es, el compuesto (III-1) o el compuesto (III-2).

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

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



(I-0)

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

$CH_3COCOOR^3$

(en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo); en un disolvente en presencia de un catalizador metálico en atmósfera de gas hidrógeno.

El catalizador metálico que se va a utilizar en este procedimiento de producción no está particularmente restringido, con tal que sea utilizable en una reacción de hidrogenación catalítica. Entre tales catalizadores, son preferibles paladio-carbono, níquel Raney y cobalto Raney.

En esta reacción, se puede añadir un agente deshidratante para promover la reacción. El agente deshidratante no está particularmente restringido, con tal que no ejerza ningún efecto en la reacción. Por ejemplo, se puede hacer uso de sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, un tamiz molecular. Entre estos agentes deshidratantes, son preferibles 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 convenientemente añadiendo una cantidad catalítica de un ácido y llevando a cabo la reacción de hidrogenación a presión elevada. El ácido que se va a añadir puede ser 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 ácido carboxílico sustituido y compuestos de ácido sulfónico sustituido. Los ejemplos de los ácidos carboxílicos sustituidos incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido fumárico. Los ejemplos del ácido sulfínico sustituido incluyen ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico. En cuanto al ácido inorgánico que se va a añadir, son preferibles el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico.

En cuanto al ácido que se va a añadir, se puede añadir un ácido tal como los descritos anteriormente. Alternativamente, también es posible seleccionar ácido pirúvico per se ($CH_3COCOOH$) como derivado de ácido pirúvico utilizado como reaccionante, haciendo de ese modo que el ácido pirúvico sirva tanto de reaccionante como de ácido para promover la reacción.

El ácido se puede añadir en una cantidad catalítica. En caso de utilizar un ácido distinto de ácido pirúvico, éste se puede añadir en una cantidad de 1 a 30% (en moles) basándose en el número de moles del compuesto (I-0). En caso de utilizar ácido pirúvico per se como promotor de la reacción, éste se puede añadir en una cantidad equimolar al número de moles del compuesto (I-0). No obstante, se puede lograr un efecto de promoción de la reacción añadiéndolo adicionalmente en un pequeño exceso. Para lograr el efecto catalítico, se puede añadir ácido pirúvico en una cantidad de aproximadamente 1 a 5% en moles.

En cuanto al disolvente, se puede utilizar sin restricción cualquier disolvente que no ejerza ningún efecto sobre la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes disolventes tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol; éteres disolventes tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes hidrocarbonados halogenados tales como diclorometano y cloroformo; disolventes de amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetona, ésteres de ácido acético, agua. También es posible utilizar mezclas de estos disolventes.

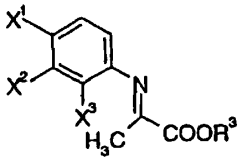
Entre estos disolventes, son preferibles los alcoholes disolventes y aún más preferibles metanol, etanol e isopropanol.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del disolvente utilizado, normalmente oscila entre -78°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

El tiempo de reacción oscila entre 1 y 24 horas. Normalmente, la reacción se completa en 1 a 16 horas.

Este procedimiento se lleva a cabo en atmósfera de gas hidrógeno. La presión de gas hidrógeno puede oscilar normalmente entre 0,1 y 10 MPa, preferiblemente entre 0,1 y 5 Mpa.

En el caso en el que esta reacción se realiza utilizando un derivado de nitrobenceno ($Z=NO_2$), el grupo nitro se reduce primero a un grupo amino (un derivado de anilina). A continuación este grupo amino reacciona con el grupo carbonilo del ácido pirúvico para dar un compuesto imina:



A continuación, el grupo imino de este compuesto imina se hidrogena a un grupo amino. (En la presente memoria está representado exclusivamente uno de los isómeros geométricos del compuesto imina). Por lo tanto no es necesario decir que un compuesto anilina que tiene un grupo nitro reducido es utilizable como material de partida en esta reacción. Este nuevo compuesto se obtiene o bien como uno de los isómeros geométricos o bien como una mezcla de los isómeros. Cualquiera de los casos es aplicable a la reducción asimétrica.

Por medio del procedimiento de producción en el que reacciona el compuesto (I-0) con un compuesto de ácido pirúvico en condiciones reductoras, se obtiene normalmente el compuesto (III-1) en forma de un racemato. Para obtener el compuesto ópticamente activo (III-1-a), se reduce el compuesto imina formado por reacción del compuesto (I-0) con el compuesto ácido pirúvico en condiciones reductoras asimétricas.

La reacción de reducción asimétrica de la imina se puede lograr utilizando las siguientes condiciones de reacción:

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

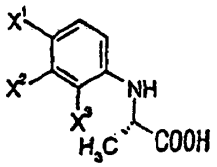
(2) reacciones de hidrosililación referidas por N. Langlois, Tetrahedron Lett., 4865 (1973); H. B. Kagan, J. Organomet. Chem., 90, 353 (1975); X. Verdaguer, J. Am. Chem. Soc., 118, 6784 (1996);

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

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

En los compuestos ópticamente activos (III-1-a), se puede obtener un compuesto ácido carboxílico (véase la

siguiente fórmula estructural):



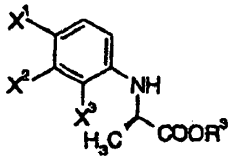
tratando compuestos éster del compuesto correspondiente con una enzima capaz de hidrolizar simétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células tratadas de este microorganismo.

Para completar la hidrólisis asimétrica del éster, se suspende el compuesto éster (racemato) del compuesto (III-1) en un tampón apropiado y a continuación se añade una enzima capaz de hidrolizar simétricamente un éster o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células tratadas de este microorganismo seguido de agitación.

Los ejemplos de la enzima incluyen preparaciones de enzimas comercializadas que se originan en microorganismos.

Se puede hacer uso de diversas esterasas, proteasas o quimotripsinas. En cuanto al microorganismo, se pueden utilizar bacterias pertenecientes a los géneros *Bacillus, Micrococcus* y *Actinomyces*; hongos pertenecientes a los géneros *Aspergillus, Rhizopus, Nannizia* y *Penicillium;* y levaduras pertenecientes a los géneros *Candida, Saccharomyces* y *Zygoascus.*

Mediante el tratamiento con la enzima anteriormente descrita, células microbianas, el radical éster de uno de los isómeros (enantiómeros) del compuesto (III-1) se hidroliza para dar un ácido carboxílico. Adicionalmente, este producto se convierte en una sal de ácido carboxílico y de este modo se disuelve en el licor de tratamiento. En este punto, el licor de tratamiento se extrae con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, cloroformo, éter diisopropílico (EIP) o metil-t-butiléter. De este modo, se puede aislar y recoger un compuesto éster (véase la siguiente fórmula estructural) que es el isómero innecesario (enantiómero) del compuesto (III-1-b):



(III-1-b)

Antes de la extracción del compuesto (III-1-b), es favorable eliminar la enzima, células microbianas, por ejemplo, mediante filtración. Después de extraer el compuesto (III-1-b), el licor de tratamiento se acidula y a continuación se extrae con un disolvente orgánico tal como éter diisopropílico, metil-t-butiléter o acetato de etilo. De este modo, se puede obtener un compuesto carboxílico del compuesto (III-1-a) que es un compuesto libre.

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

El valor del pH de este licor de tratamiento puede oscilar de 4 a 9, preferiblemente de 6 a 8.

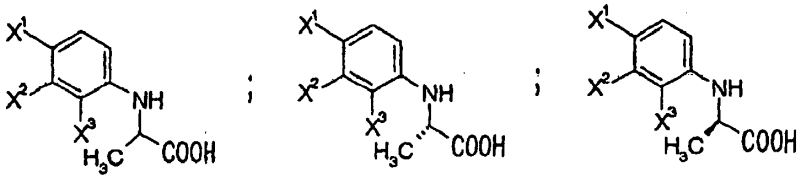
El tratamiento con la enzima, células microbianas, etc. se puede llevar a cabo de 4 horas a 7 días, preferiblemente de 8 horas a 50 horas.

La concentración del compuesto (III-1) en el licor de tratamiento oscila normalmente de 0,1% a 20% basándose en el peso, preferiblemente de 0,5% a 5%.

La cantidad de la enzima o el medio de cultivo líquido de un microorganismo, las células de este microorganismo o las células tratadas de este microorganismo no está particularmente restringida. En general, ésta se utiliza preferiblemente en una cantidad de 0,05 a 0,5 veces en peso con respecto al compuesto (III-1) basándose en el peso seco.

También es posible obtener un compuesto ácido carboxílico del compuesto (III-1-b) utilizando una enzima o el medio de cultivo líquido de un microorganismo que tiene la capacidad de reconocimiento asimétrico inversa de la escisión del éster del compuesto (III-1-a) y la conversión en un grupo carboxilo, células de este microorganismo o células tratadas de este microorganismo.

Se puede obtener un compuesto ácido carboxílico del compuesto racémico (III-1) separando los isómeros (enantiómeros) formando sales diastereoisoméricas con una base orgánica ópticamente activa y recristalizándolas. Recristalizando adicionalmente la sal obtenida de ese modo mediante el uso de un disolvente apropiado, se puede obtener una mayor pureza estereoisomérica.

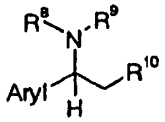


Tratando las sales diastereoisoméricas formadas de ese modo con un ácido, se pueden separar los compuestos carboxílicos del compuesto (III-1-a) y el compuesto (III-1-b).

El término "comprende un único isómero (óptico)" según se utiliza en la presente memoria representa no solamente el caso en el que éste está completamente libre del otro isómero (óptico) si no también el caso en el que el otro isómero puede estar presente en un grado tal que no ejerza influencia en las constantes físicas.

El término "sal estereoisoméricamente pura" según se utiliza en la presente memoria tiene el siguiente significado. En el caso en el que un ácido y una base que constituyen una sal tienen estereoisómeros, esto es, una sal formada por un ácido compuesto por un único estereoisómero y una base comprendida de un modo similar por un único estereoisómero ésta es referida como una sal estereoisoméricamente pura. Es decir, representa una sal en la que el ácido y la base constituyentes están compuestos cada uno por un único estereoisómero. El término "que comprende un único estereoisómero" según se utiliza en la presente memoria puede ser considerado como el estado de estar sustancialmente libre del otro isómero.

Los ejemplos de la base orgánica ópticamente activa que se puede utilizar en la formación de tales sales implican derivados de etilamina ópticamente activos sustituidos con arilo en la posición 1 (derivados de 1-ariletilamina) representados por la siguiente fórmula:



(en donde Arilo representa un grupo arilo que tiene un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carbamoílo, 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
R^8, R^9 y R^{10} representan cada uno 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 carbamoílo 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 halogenocarbonilo 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 carbamoílo o un grupo ciano;
(3) un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o
(4) un átomo de hidrógeno).

Los ejemplos del grupo arilo incluyen un grupo fenilo y un grupo naftilo. Los anillos aromáticos de estos grupos arilo pueden tener uno o más sustituyentes tales como átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carbamoílo, 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.

Como ejemplos de estas bases ópticamente activas, se pueden 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 combinada con el compuesto ácido carboxílico de los compuestos (III-1-a) incluyen (R)-(+)-1-feniletilamina, (R)-(+)-1-(p-tolil)etilamina y (S)-(+)-1-fenil-2- (p-tolil)etilamina.

Los ejemplos de las bases ópticamente activas capaces de formar ventajosamente una sal combinada con el

compuesto 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.

Por otra parte, los anillos aromáticos de los derivados de 1-ariletilamina no están restringidos a anillos aromáticos de hidrocarbilo, si no que implican heterociclos aromáticos que contienen un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno. Los ejemplos de los mismos incluyen tiofeno, benzotiofeno, piridina, quinolina, isoquinolina, furano, benzofurano.

La base ópticamente activa se puede utilizar normalmente en una cantidad equimolar o menor con respecto al número de moles del compuesto ácido carboxílico.

En cuanto al disolvente para cristalizar o recristalizar la sal diana, se pueden utilizar diferentes disolventes. Los ejemplos de los disolventes utilizables en la presente memoria incluyen disolventes hidrocarbonados alifáticos o aromáticos tales como n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno; alcoholes disolventes tales como metanol, metanol, propanol, isopropanol, n-butanol y t-butanol; éteres disolventes tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil-t-butiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; amidas disolventes tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y disolventes hidrocarbonados halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, y 1,2-dicloroetano (EDC). Además, se puede hacer uso de agua, acetonitrilo, ésteres de ácido acético, acetona. Se puede utilizar cualquiera de estos disolventes o una mezcla de varios tipos de los mismos.

El disolvente se puede utilizar normalmente en una cantidad de 1 a 100 veces en peso, preferiblemente de aproximadamente 2 a 50 veces en peso.

Aunque la temperatura para la cristalización o la recristalización de la sal deseada no está definida, las condiciones de temperatura utilizadas normalmente se pueden seleccionar. Más concretamente, se puede realizar en un intervalo de temperatura entre la refrigeración con hielo y el punto de ebullición del disolvente utilizado. El tiempo de reacción oscila normalmente entre 1 y 24 horas. La sal de ácido carboxílico se puede convertir en el ácido carboxílico libre mediante tratamiento con un ácido. Es decir, la sal de ácido carboxílico se trata con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico seguido de aislamiento, por ejemplo, mediante extracción con un disolvente orgánico.

Puesto que el isómero (enantiómero) que se va a utilizar en la producción de levofloxacina es el compuesto (III-1-a), el otro compuesto (III-1-b) no tiene valor útil como tal. Un compuesto éster de este compuesto (III-1-b) se puede racemizar mediante tratamiento en presencia de una base. De este modo, el isómero innecesario se puede convertir en el isómero necesario mediante este método.

En cuanto al disolvente utilizable en esta reacción de isomerización, se pueden citar diversos disolventes. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes hidrocarbonados alifáticos o aromáticos tales como n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno; alcoholes disolventes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol y t-butanol; éteres disolventes tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil-t-butiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; amidas disolventes tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; y disolventes hidrocarbonados 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 utilizar 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.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del disolvente utilizado, ésta oscila normalmente de -78°C al punto de ebullición del disolvente, preferiblemente de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

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

La base puede ser 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 diisopropilamiduro de litio; aminas terciarias tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina; compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno tales como 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,8-diazabiciclo[4,3,0]non-5-ona (DBN) y N-metilmorfolina; N,N-dialquilanilinas tales como dimetilanilina y dietilanilina.

Entre estas bases, es preferible el uso de compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno tales como 1,8-diazabiciclo [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).

La base puede ser utilizada en una cantidad de 0,1 a 15 veces por mol, preferiblemente de 1 a 5 veces, basándose en el número de moles del compuesto éster del compuesto (III-1-b).

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

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

En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de diversos disolventes, por ejemplo, disolventes hidrocarbonados alifáticos o aromáticos tales como n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno; alcoholes disolventes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol y t-butanol; éteres disolventes tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil-t-butiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; amidas disolventes tales como N, N-dimetilformamida y N, N-dimetilacetamida; y disolventes hidrocarbonados 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 utilizar cualquiera de estos disolventes o una mezcla de varios tipos de los mismos.

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

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del disolvente utilizado, normalmente está comprendida entre -78°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente desde la temperatura ambiente hasta el 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.

La base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Por ejemplo, se puede hacer uso de hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos 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 diisopropilamiduro de litio; aminas terciarias tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina; compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno tales como 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), 1,8-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno (DBN) y N-metilmorfolina; N,N-dialquilanilinas tales como dimetilanilina y dietilanilina.

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

La base se puede utilizar en una cantidad de 0,1 a 15 veces por mol, preferiblemente de 1 a 5 veces, basándose en el número de moles del compuesto de éster del compuesto (III-1-b).

Para promover la reacción, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una sal de amonio cuaternario tal como bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de benciltrietilamonio; un yoduro de metal alcalino o de metal alcalinotérreo tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio; un éter corona.
El éster se hidroliza usando 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 alcalina, 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 hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio. La base se utiliza por lo general en forma de una solución acuosa.

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

R^7-OH.

Los ejemplos del alcohol utilizable en la presente memoria incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol y n-butanol. Mediante el uso de semejante alcohol, continua la esterificación hacia el éster que corresponde al alcohol. Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del alcohol utilizado, normalmente está comprendida entre -78°C y el punto de ebullición del alcohol, preferiblemente desde la temperatura ambiente hasta el punto de

ebullición del alcohol. Los ejemplos del ácido utilizable en la presente memoria incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. En cuanto a 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 ácido carboxílico entre los compuestos (III-a) obtenido por hidrólisis asimétrica del éster o hidrólisis del éster en presencia de un ácido o una base puede ser purificado mediante la formación de diversas sales con diversas aminas. En cuanto a la amina utilizable en esta purificación, es preferible seleccionar una amina altamente lipófila y sus ejemplos incluyen alquilaminas cíclicas tales como ciclohexilamina; y aralquilaminas tales como bencilamina y fenetilamina. Entre estas aminas, se prefieren la ciclohexilamina y la bencilamina y es aún más preferible la ciclohexilamina. Una sal de semejante amina se puede purificar por 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 ácido carboxílico entre los compuestos (III-1) así obtenida puede ser convertida en un compuesto libre por tratamiento con un ácido. Con posterioridad, se puede esterificar por el método descrito anteriormente. También es posible llevar a cabo la esterificación mientras se omite el procedimiento para obtener el compuesto libre mediante el uso de un ácido para la esterificación en exceso basada en el número de moles de la sal de ácido carboxílico.

Etapa desde el compuesto (III-1) al compuesto (IV)

El compuesto (IV) se puede obtener por 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 va a utilizar en esta reducción, es particularmente preferible uno en el que el radical $COOR^3$ es un éster.

Los ejemplos del 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 cianoborohidruro de sodio; y agentes reductores de hidruro de aluminio tales como hidruro de litio y aluminio. En cuanto al agente reductor, son preferibles los agentes reductores de borohidruro y es particularmente preferible el borohidruro de sodio.

El agente reductor se puede utilizar en una cantidad de 1,1 a 2,5 veces por mol, preferiblemente de 1,1 a 1,5 veces, basándose en el número de moles del compuesto (IIII-1).

El disolvente utilizable en la presente memoria no está particularmente restringido siempre que no ejerza ningún efecto sobre la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen alcoholes disolventes tales como metanol, etanol, isopropanol y t-butanol; éteres disolventes tales como éter dietílico y tetrahidrofurano. En cuanto al disolvente, son preferibles los alcoholes disolventes y es aún más preferible el isopropanol. En caso de utilizar el isopropanol, la reacción puede ser promovida mediante la adición de metanol en una cantidad de 0,5 a 5 veces por mol, preferiblemente de 0,5 a 2 veces, basándose en el número de moles del compuesto (III-1).

La temperatura de reacción puede ser una temperatura que no ejerza ningún efecto indeseable sobre la reacción. Ésta varía preferiblemente de 0 a 60°C, aún más preferiblemente desde la temperatura ambiente a 50°C. El tiempo de reacción puede variar de 1 hora a 20 horas.

En cuanto a los resultados del examen de los autores de la presente invención en esta reacción de reducción, se descubrió que, en el caso en el que un compuesto ópticamente activo entre los compuestos de fórmula (III-1) se somete a la reacción de reducción, resulta favorable seleccionar un disolvente no distinto de un alcohol (un disolvente aprótico) como disolvente y utilizar un compuesto de hidruro metálico como agente reductor para la reacción. Es decir, se aclaró que en el caso en el que se lleva a cabo la reacción de reducción de un compuesto ópticamente activo en este proceso en un disolvente prótico, la estructura estérica está parcialmente invertida y por lo tanto la pureza óptica se reduce.

En cuanto al compuesto de hidruro metálico, se puede hacer uso de un compuesto de borohidruro metálico o un compuesto de hidruro de aluminio metálico. Los ejemplos concretos de los mismos incluyen compuestos de borohidruro metálicos tales como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de calcio, borohidruro de potasio, borohidruro de cinc, borohidruro de magnesio y cianoborohidruro de sodio; y compuestos de hidruro de aluminio metálicos tales como hidruro de litio y aluminio. Entre estos compuestos, son preferibles los compuestos borohidruro metálico y es particularmente preferible el borohidruro de sodio.

La cantidad reductora se puede utilizar en una cantidad de 1 a 5 veces por mol, preferiblemente de aproximadamente 1,1 a 2 veces basándose en el número de moles del compuesto (III-1-a) o (III-l-b) .

En esta etapa, es particularmente preferible utilizar un disolvente aprótico. Los ejemplos del disolvente aprótico que se puede utilizar en la presente memoria incluyen disolventes hidrocarbonados alifáticos lineales y ramificados tales como n-hexano, n-pentano, ciclohexano y ciclopentano; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres disolventes tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil-t-butiléter,

tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; y disolventes hidrocarbonados halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano. Además, también se puede hacer uso de ésteres de ácido acético. Se puede utilizar cualquiera de estos disolventes o una mezcla de varios tipos de los mismos.

Entre estos disolventes, los disolventes hidrocarbonados alifáticos tales como n-hexano y ciclohexano, los éteres disolventes tales como éter diisopropílico y metil-t-butiléter, y los disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como el tolueno son preferibles.

En cuanto al alcohol añadido en la presente memoria, son preferibles los alcoholes primarios y es particularmente preferible el metanol. El alcohol se puede utilizar en una cantidad de 3 a 20 veces, preferiblemente de aproximadamente 4 a 15 veces, basándose en el compuesto (III-1-a) o (III-1-b).

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del disolvente utilizado, normalmente oscila entre -78°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente de 10°C al punto de ebullición del disolvente.

El tiempo de la reacción oscila entre 1 a 24 horas. Normalmente, la reacción se completa en aproximadamente 2 a 16 horas.

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

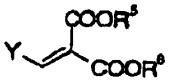
Etapa desde el compuesto (III-2) al compuesto (IV)

El compuesto (IV) se puede obtener desprotegiendo el compuesto (III-2).

Aunque el procedimiento de desprotección varía dependiendo del tipo de R^4 utilizado como grupo protector de hidroxilo, éste se puede llevar a cabo mediante un método apropiado para el tipo de R^4 utilizado comúnmente en la técnica. En el caso en el que R^4 es un grupo aralquilo (arilmetilo) o un grupo aralquiloxicarbonilo, se puede utilizar una reacción de hidrogenación catalítica. En el caso en el que R^4 es un grupo acilo, se puede utilizar una reacción de hidrólisis con un ácido o un álcali. En el caso en el que R^4 es un grupo alcoxicarbonilo o un éter, se puede utilizar la descomposición con un ácido o el tratamiento con cinc en ácido acético.

Etapa del compuesto (IV) al compuesto (V)

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



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

(1) Método de adición del derivado éster dialquílico de ácido metilenmalónico al compuesto (IV)

El derivado éster dialquílico de ácido metilenmalónico se puede utilizar en una cantidad de 1 a 3 veces por mol, preferiblemente de 1,05 a 1,2 veces, basándose en el número de moles del compuesto (IV).

La reacción se puede llevar a cabo sin utilizar un disolvente o en un disolvente. En cuanto al disolvente, se puede hacer uso de cualquiera con tal que no ejerza ningún efecto en la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como tolueno y xileno.

Es preferible llevar a cabo la reacción sin utilizar un disolvente o utilizando un disolvente hidrocarbonado aromático tal como tolueno o xileno.

La temperatura de reacción no está particularmente restringida con tal que no exceda el punto de ebullición del disolvente. Preferiblemente oscila entre 100°C y el punto de ebullición del disolvente. Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, normalmente se completa en 1 hora a 1 día.

(2) Método de tratamiento del compuesto (IV) y el derivado éster dialquílico de ácido metilenmalónico en disolvente

en presencia de una base y un catalizador de transferencia de fase

El derivado éster dialquílico de ácido metilenmalónico se puede utilizar en una cantidad de 1 a 3veces por mol, preferiblemente de 1,05 a 2 veces, basándose en el número de moles del compuesto (IV).

El disolvente no está particularmente restringido con tal que no ejerza un efecto no deseable sobre la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes hidrocarbonados alifáticos tales como n-hexano, y n-pentano; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres disolventes tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil-t-butiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; cetonas disolventes tales como acetona y metiletilcetona; amidas disolventes tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; disolventes hidrocarbonados halogenados tales como diclorometano y cloroformo; ésteres disolventes tales como acetato de metilo y acetato de etilo; alcoholes disolventes 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 hidrocarbonados aromáticos, las amidas disolventes, las cetonas disolventes y los disolventes halogenados y se prefieren aún más tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetona y diclorometano. Entre estos disolventes, son aún más preferibles los disolventes tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida.

La base puede ser cualquier base inorgánica o 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 hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato 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 alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, metóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de litio, t-butóxido de sodio y t-butóxido de potasio; trialquilaminas 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-dimetilanilina y N,N-dietilanilina; 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-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno.

Entre estas bases, es preferible utilizar alcóxidos de metales alcalinos, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno e hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos. Son aún más preferibles t-butóxido de potasio, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno e hidróxidos alcalinos y el hidróxido de potasio es más preferible. Los hidróxidos alcalinos, en particular, el hidróxido de potasio se puede utilizar adecuadamente, puesto que ninguna isomerización continúa durante la reacción en semejante caso.

La base se puede utilizar en una cantidad de 1 a 15 veces por mol, preferiblemente de 1 a 3 veces, basándose en el número de moles del compuesto éster o el compuesto (IV).

En esta reacción, se puede elevar el rendimiento añadiendo un aditivo. Los ejemplos del aditivo 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 as cloruro de tetra(n-hexil)amonio, cloruro de trimetilbencilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de trimetilfenilamonio e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio; y éteres corona tales como 18-corona-6,15-corona-5.

En cuanto al aditivo, es preferible un catalizador de transferencia de fase. Entre todos, es aún más preferible una sal de amonio cuaternario lipófila.

Entre estos catalizadores de transferencia de fase, son preferibles las sales de amonio cuaternario tales como cloruro de tetra(n-hexil)amonio, cloruro de trimetilbencilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de trimetilfenilamonio e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio.

El catalizador de transferencia de fase se puede utilizar en una cantidad de 1% a 100%, aún más preferiblemente de aproximadamente 3% a 30%, basándose en el número de moles del compuesto (II).

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del disolvente utilizado, normalmente oscila de -78°C al punto de ebullición del disolvente, preferiblemente de la temperatura ambiente a 60°C y aún más preferiblemente en torno a la temperatura ambiente.

El tiempo de reacción oscila de 1 a 24 horas. Normalmente, la reacción se completa en aproximadamente 1 a 12 horas.

El compuesto (V) que es el producto obtenido se puede utilizar tal cual en la siguiente etapa sin aislamiento. Es decir, las etapas del compuesto (IV) al compuesto (VI) se pueden llevar a cabo de forma continua.

Etapa del compuesto (V) al compuesto (VI)

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

La base puede ser o bien una base orgánica o bien 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 hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato 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 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; trialquilaminas tales como trietilamina y etildiisopropilamina; derivados de N,N-dialquilanilina que llevan 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 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-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno.

En cuanto a la base, es preferible utilizar hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos o alcóxidos de alquilmetales. Se prefieren hidróxido de potasio y terc-butóxido de potasio y es más preferible el hidróxido de potasio.

La base se puede utilizar en una cantidad de 0,1 a 15 veces por mol, preferiblemente de 1 a 3 veces, basándose en el número de moles del compuesto éster del compuesto (V).

La reacción en esta etapa paso puede ser promovida llevándola a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

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

Entre estos catalizadores de transferencia de fase, se prefieren las sales de amonio cuaternario tales como cloruro de tetra(n-hexil)amonio, cloruro de trimetilbencilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de trimetilfenilamonio e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio.

El catalizador de transferencia de fase se puede ser utilizar en una cantidad desde 1% a 100%, aún más preferiblemente de aproximadamente 3% a 30%, basándose en el número de moles del compuesto (IV).
El disolvente no está particularmente restringido siempre que no ejerza ningún efecto indeseable sobre la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes hidrocarbonados alifáticos tales como n-hexano, y n-pentano; disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano; éteres disolventes tales como dietil éter, diisopropil éter, metil-t-butiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; cetonas disolventes tales como acetona y metiletilcetona; amidas disolventes tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; disolventes hidrocarbonados halogenados tales como diclorometano y cloroformo; ésteres disolventes tales como acetato de etilo y acetato de etilo; y alcoholes disolventes 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.

Se puede utilizar cualquiera de estos disolventes o una mezcla de varios tipos de los mismos.

En cuanto al disolvente, se prefieren disolventes hidrocarbonados aromáticos, amidas disolventes, cetonas disolventes y disolventes hidrocarbonados halogenados y son aún más preferibles tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetona y diclorometano. Entre estos disolventes, son aún más preferibles las amidas disolventes tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida.

Aunque la temperatura de reacción varía dependiendo del disolvente usado, normalmente está comprendida entre -78°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente entre 40°C y 80°C y aún más preferentemente alrededor de 60°C.

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

Etapa continua del compuesto (IV) al compuesto (VI)

El compuesto (VI) se puede obtener de una vez mezclando el compuesto (IV) con un derivado de éster dialquílico de ácido metilenmalónico y tratamiento en presencia de una base. Por medio de este método, a saber, el compuesto (VI) se sintetiza a partir del compuesto (IV) de una vez sin aislar el compuesto (V). En ambos etapas, las reacciones se pueden llevar a cabo mediante el uso de un catalizador de transferencia de fase. Los productos de las respectivas etapas se pueden obtener cada uno con un alto rendimiento y una alta pureza mediante la realización de la etapa para obtener el compuesto (V) a temperatura ambiente y la realización de la etapa de la ciclación del compuesto (V) con calentamiento a aproximadamente 60°C.

El derivado éster dialquílico de ácido metilenmalónico se puede usar en una cantidad de 1 a 4 veces (por mol), preferiblemente de 1,5 a 3 veces, basándose en el número de moles del compuesto (IV).

El disolvente no está particularmente restringido siempre que no ejerza ningún efecto indeseable sobre la reacción. Los ejemplos de los mismos incluyen disolventes hidrocarbonados aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres disolventes tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; cetonas disolventes tales como acetona y metiletilcetona; amidas disolventes tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; disolventes hidrocarbonados halogenados tales como diclorometano y cloroformo; ésteres disolventes tales como acetato de metilo y acetato de etilo; y alcoholes disolventes tales como metanol, etanol e isopropanol.

En cuanto al disolvente, se prefieren los disolventes hidrocarbonados aromáticos, las amidas disolventes, las cetonas disolventes y los disolventes halogenados y son aún más preferibles tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetona y diclorometano.

La base puede ser 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 hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato 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 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; trialquilaminas tales como trietilamina y etildiisopropilamina; derivados de N,N-dialquilanilina que llevan 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 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-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno.

Entre estas bases, es preferible utilizar alcóxidos de alquilmetales, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno e hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos. Son más preferibles el terc-butóxido de potasio, el 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno y los hidróxidos alcalinos y es aún más preferible el hidróxido de potasio.

La base se puede utilizar en una cantidad de 2 a 6 veces por mol, preferiblemente de 2 a 4 veces, basándose en el número de moles del compuesto éster del compuesto (IV).

En esta reacción, se puede elevar el rendimiento mediante la adición de un aditivo. Los ejemplos del aditivo 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(n-hexil)amonio y yoduro de tetra(n-hexil)amonio; y éteres corona tales como 18-corona-6,15-corona-5.

En cuanto al aditivo, es preferible un catalizador de transferencia de fase. Entre todos, es aún más preferible una sal de amonio cuaternario lipófila.

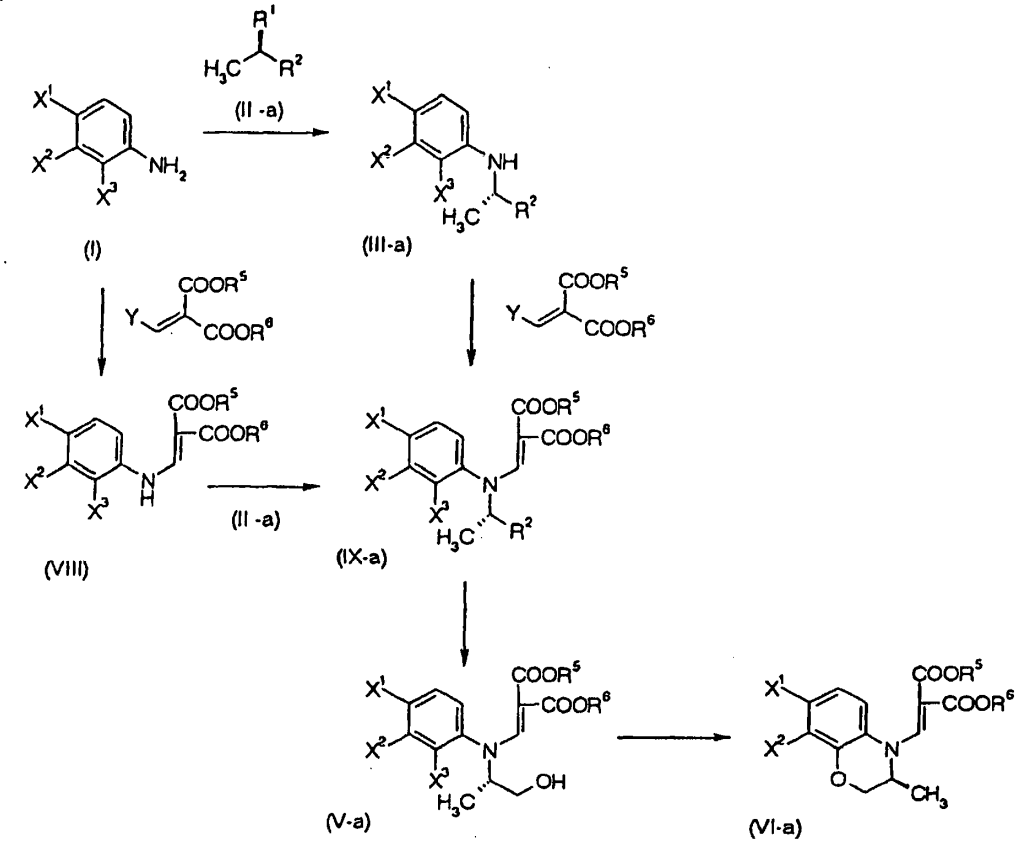
El catalizador de transferencia de fase se puede ser utilizar en una cantidad de 1 a 100%, aún más preferiblemente de aproximadamente 5 a 30%, basándose en el número de moles del compuesto (IV).

Aunque la temperatura de reacción no está particularmente restringida siempre que no supere el punto de ebullición del disolvente, que varía preferiblemente desde la temperatura ambiente a 60°C.

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

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

Al llevar a cabo los procesos como se describe anteriormente, se puede producir el compuesto (VI) a partir del compuesto (I). Se espera que la siguiente etapa también pueda ser utilizada para ello, además de estos procedimientos.



El compuesto (VI-a) así obtenido se puede convertir en levofloxacina mediante un método conocido. A continuación se describirá el método brevemente. A saber, el compuesto (VI-a) se somete a ciclación por calentamiento junto con poli(ácido fosfórico) o su éster para dar un compuesto éster de ácido carboxílico tricíclico. Después, este éster de ácido carboxílico se hidroliza en condiciones alcalinas o ácidas para dar un compuesto de ácido carboxílico tricíclico. Este compuesto de ácido carboxílico tricíclico se hace reaccionar a continuación con 4-metilpiperazina en presencia de una base y de ese modo se puede obtener levofloxacina. La base puede ser una base inorgánica o una base orgánica. Los ejemplos de la base inorgánica incluyen carbonatos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos. Los ejemplos de los 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 que de ese modo sirva también como una base. Es favorable utilizar un disolvente en esta reacción y se puede utilizar dimetilsulfóxido como disolvente. En la reacción de 4-metilpiperazina, es más eficaz utilizar no el compuesto de ácido carboxílico tricíclico sino un compuesto quelato de dihalogenoboro de este ácido carboxílico. Este compuesto quelato de dihalogenoboro se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de ácido carboxílico tricíclico con un compuesto de trihalogenoboro. Es conveniente utilizar un complejo del compuesto de trihalogenoboro con un compuesto éter, por ejemplo, un complejo de éter dietílico o un complejo de tetrahidrofurano. En cuanto al átomo de halógeno, es preferible el átomo de flúor. Agitando esta complejo de éter con el ácido carboxílico en diversos disolventes etéricos, se puede obtener un compuesto quelato de dihalogenoboro del ácido carboxílico. La reacción con 4-metilpiperazina se puede llevar a cabo en un disolvente en presencia de una base de una manera similar al caso descrito

anteriormente. El compuesto quelato de dihalogenoboro del ácido carboxílico se puede obtener en una sola etapa mediante el calentamiento del compuesto (VI-a), un compuesto de dihalogenoboro (preferiblemente un complejo con un compuesto éter) en un disolvente (por ejemplo, anhídrido acético). Una vez completada la reacción con 4-metilpiperazina, es necesario eliminar (hidrolizar) el quelato. Esto se puede realizar por calentamiento en un disolvente aprótico en presencia de una base para su escisión y eliminación. Por ejemplo, se puede citar el calentamiento en un alcohol disolvente en presencia de una trialquilamina. Más concretamente, se puede calentar y agitar en etanol en presencia de trietilamina.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Ahora, la presente invención se ilustrará con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos.

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

Enfriando con hielo, se disolvieron D-lactato de metilo (8,5 g) y 2,6-lutidina (11,4 g) en diclorometano (100 ml). Después de añadir gota a gota ácido trifluorometanosulfónico anhidro (25,4 g), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación se enfrió a 0°C de nuevo y se añadió gota a gota una solución (30 ml) de 2,3,4-trifluoroanilina (12,0 g) en diclorometano. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. A la solución resultante, se le añadió ácido clorhídrico (0,5 mol/l) y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido de este modo se sometió 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 por medio de HPLC fue un ee de 97%.
RMN H^1 ($CDCl_3$, 270MHz) δ: 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,07-4,13 (m, 1H), 4,22 (s ancho, 1H), 6,22-6, 31 (m, 1H), 6,73-6,85 (m, 1H)
IR (nujol): 3407, 2994, 2956, 1739 cm^{-1}
MS;m/z: 233(M^+)

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

Se disolvió 2,3,4-trifluoroanilina (100 mg) en tolueno (1 ml). Después de añadir carbonato de potasio (188 mg), (2R)-2-[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]propionato de metilo (193 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (40 mg), esta mezcla se agitó calentando y sometiendo a reflujo durante 15,5 horas. Después de tratar como en el Ejemplo 1, el producto obtenido se analizó por medio de HPLC de fase inversa con el uso del compuesto de Ejemplo 1 como espécimen. Como resultado, el producto correspondió a 41 mg (26%) del compuesto del título.

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

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

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

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

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

Se disolvieron 2,3,4-trifluoronitrobenceno (100 g) y piruvato de metilo (57,6 g) en metanol (1000 ml). Después de añadir Pd-C al 5% (20,0 g) y sulfato de magnesio anhidro. (90 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. A continuación la mezcla de reacción líquida se filtró a través de celita para eliminar de ese modo el Pd-C y el sulfato de magnesio. El producto filtrado obtenido se concentró a presión reducida y se añadieron al residuo Florisil (100 g) y éter dietílico (700 ml). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción líquida se filtró. La capa orgánica obtenida se evaporó y los cristales precipitados de este modo se filtraron 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 H^1 ($CDCl_3$) 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): 3357, 1719, 1510 cm^{-1}

Análisis elemental como $C_{10}H_{10}NO_2F_3$			
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-Trifluoroanilino)propionato de metilo

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

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

Se disolvieron 2,3,4-trifluoronitrobenceno (3,54 g) y piruvato de metilo (2,32 g) en etanol (30 ml). Después de añadir Pd-C al 5% (2,0 g) y sulfato de magnesio anhidro (2,65 g), la mezcla se agitó a 50°C en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Después de separar mediante filtración el Pd-C y el sulfato de magnesio, el producto filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-n-hexano=1:4) para producir el compuesto del título (4,84 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.
RMN H^1 ($CDCl_3$) 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}): 1737, 1524, 909

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

Se disolvieron 2,3,4-trifluoroanilina (2,94 g) y piruvato de etilo (2,32 g) en metanol (30 ml). Después de añadir Pd-C al 5% (2,0 g) y sulfato de magnesio anhidro (2,65 g), la mezcla se agitó a 50°C en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Después de separar mediante filtración el Pd-C y el sulfato de magnesio, el producto filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-n-hexano=1:4) para producir de este modo el compuesto del título (4,69 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. Algunos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 7.

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

Se disolvieron 2,3,4-trifluoroanilina (1,01 g) y piruvato de metilo (0,87 g) en metanol (8 ml). Después de añadir Pd-C al 5% (0,11 g) y ácido clorhídrico conc. (0,03 g), la mezcla se agitó a 40°C a una presión de gas hidrógeno de 2,94 MPa (convertido a partir de 30 kgf/cm^2) durante 2 horas. Después de separar mediante filtración el Pd-C, el producto filtrado obtenido se concentró a presión reducida. De este modo se obtuvo el compuesto del título (1,31 g) en forma de cristales ligeramente amarillentos. Algunos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 5.

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

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

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

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

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

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

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

Se disolvieron 2,3,4-trifluoronitrobenceno (5,03 g) y ácido pirúvico (2,75 g) en isopropanol (IPA; 40 ml). Después de añadir Pd-C al 10% (0,21 g), la mezcla se agitó a 40°C a presión atmosférica en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Después de separar mediante filtración el Pd-C, el producto filtrado obtenido se concentró a presión reducida. De este modo se obtuvo el compuesto del título (6,11 g) en forma de cristales incoloros. Algunos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los de un espécimen sintetizado separadamente.

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

Se disolvieron 2,3,4-trifluoronitrobenceno (5,03 g) y ácido pirúvico (2,75 g) en IPA (40 ml). Después de añadir Pd-C al 10% (0,21 g), la mezcla se agitó a 40°C a una presión de gas hidrógeno de 2,94 MPa durante 3 horas. Después de separar mediante filtración el Pd-C, el producto filtrado obtenido se concentró a presión reducida. De este modo se obtuvo el compuesto del título (6,09 g) en forma de cristales incoloros. Algunos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los de un espécimen sintetizado separadamente.

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

Se disolvieron 2,3,4-trifluoronitrobenceno (1,01 g) y ácido pirúvico (0,75 g) en metanol (8 ml). Después de añadir Pd-C al 5% (0,11 g), la mezcla se agitó a 40°C a una presión de gas hidrógeno de 4,9 MPa (convertido a partir de 50 kgf/cm^2) durante 5 horas. Después de separar mediante filtración el Pd-C, el producto filtrado obtenido se concentró a presión reducida. De este modo se obtuvo el compuesto del título (1,20 g) en forma de cristales incoloros. Algunos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los de un espécimen sintetizado separadamente.

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

Se disolvieron 2,3,4-trifluoroanilina (4,18 g) y ácido pirúvico (2,75 g) en IPA (40 ml). Después de añadir Pd-C al 10% (0,21 g), la mezcla se agitó a 40°C a presión atmosférica en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Después de separar mediante filtración el Pd-C, el producto filtrado obtenido se concentró a presión reducida. De este modo se obtuvo el compuesto del título (5,69 g) en forma de cristales incoloros. Algunos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los de un espécimen sintetizado separadamente.

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

Se agitaron trifluoroanilina (1 g) y sulfato de magnesio (1,36 g) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente. Después de añadir piruvato de metilo (1,27 g) a esto, la mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante 20 horas. Después de completar la reacción, sulfato de magnesio se separó mediante filtración. El producto filtrado obtenido de este modo se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-éter dietílico=1:3) para producir de este modo el compuesto del título (552 mg) en forma de cristales de metanol.
RMN H^1 ($CDCl_3$)d: 6,92-6,74 (m, 2H), 5,09 (s ancho, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,65 (s, 3H)

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

Se disolvieron dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio (12,8 mg) y (2S,4S)-BCPM (23,6 mg) en IPA (2 ml) en una corriente de gas argón y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla de reacción líquida se le añadió una solución de cristales de mono-metanol de N-(1-metoxicarboniletiliden)-2,3,4-trifluoroanilina (50 mg) en IPA (2ml). La mezcla de reacción líquida se transfirió a un autoclave y se aplicó una presión de hidrógeno de 50 kg/cm^2 . A continuación la mezcla de reacción líquida se agitó 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 por medio de cromatografía líquida de alta resolución fueron 70% y 50% de ee (compuesto S) respectivamente.

Ejemplos 19 a 22:

Mediante la alteración del ligando ópticamente activo, los compuestos imino se redujeron asimétricamente por medio del mismo método que la reacción descrita anteriormente. Los resultados de estos Ejemplos se resumen en la siguiente Tabla.

Table

Ej.	Ligando ópticamente activo	Aditivo	Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento químico (%)	Rendimiento asimétrico (ee%)
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 4A	20	16	79,5	50,5

(2S,4S)-BCPM:
(2S,4S)-N-(t-butoxicarbonil)-4-(diciclohexilfosfino)-2-[(difenilfosfino)metil]pirrolidina
(S)-(R)-JOSIPHOS:
(S) -1-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfina (4R,5R)-MOD-DIOP:
(4R,5R)-4,5-bis[[bis(4'-metoxi-3',5'-dimetilfenil)fosfino]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

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

Se disolvió 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (46,64 g) en metanol (130 ml) y a esto se añadió lentamente una solución acuosa (3 mol/l; 100 ml) de hidróxido de litio a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, el disolvente se evaporó. Después de añadir agua, el residuo se lavó con cloroformo. A continuación, se añadió lentamente ácido clorhídrico (6 mol/l) a la capa acuosa hasta que el valor de pH alcanzó 1. A continuación la capa acuosa se extrajo con éter diisopropílico (IPE). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título (43,7 g) en forma de cristales incoloros.
Punto de fusión: 114 a 119°C
RMN H^1 ($CDCl_3$) 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}): 3357, 1725, 1524, 1195

Análisis elemental como $C_9H_9NO_2F_3$			
Calculado (%):	C, 49,32;	H, 3,68;	N, 6,39
Encontrado (%):	C, 49,33;	H, 3,65;	N, 6,34

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

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

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

Se disolvió ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico (1,1 g) en una mezcla disolvente (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 disolvente (metanol-IPE = 1:20). La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales y a continuación 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 un ee de 80%. Con posterioridad, se añadió cloroformo a la sal obtenida y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. A continuación la suspensión se filtró mientras se lavaba con IPE para producir 703 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue un ee de 99%.
$[a]_D$=5,7° (c=0,386, metanol)
Punto de fusión (descomp.): 189 a 197°C
RMN H^1 (CD_3OD) 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)

Análisis elemental como $C_{17}H_{19}NO_2F_3$			
Calculado (%):	C, 60,86;	H, 5,96;	N, 7,91
Encontrado (%):	C, 61,01;	H, 5,97;	N, 7,85

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

Se disolvió ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico (1,1 g) en una mezcla disolvente (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 disolvente (metanol-IPE = 1:20). La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales y a continuación 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 un ee de 52%. Con posterioridad, se añadió cloroformo a la sal obtenida y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. A continuación la suspensión se filtró mientras se lavaba con IPE para producir 591 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue un ee de 99%.
$[\alpha]_D$=-2,0° (c=0,197, metanol)
Punto de fusión (descomp.): 190 a 197°C
RMN H^1 (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)

Análisis elemental como $C_{18}H_{21}NO_2F_3$			
Calculado (%):	C, 59,99;	H, 5,63;	N, 8,23
Encontrado (%):	C, 59,96;	H, 5,67;	N, 8,16

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

Se disolvió ácido 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico (1,1 g) en una mezcla disolvente (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 disolvente (metanol-IPE = 1:20). La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales y a continuación 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 un ee de 79%. Con posterioridad, se añadió cloroformo a la sal obtenida y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. A continuación la suspensión se filtró mientras se lavaba con IPE para producir 923 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue un ee de 99%.
$[\alpha]_D$=-5,6° (c=0,386, metanol)
Punto de fusión (descomp.): 187 a 193°C
RMN H^1 (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, 8,3Hz), 6,3-6,5 (m, 1H), 6,7-6,9 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 7,9, 21,0Hz), 7,2-7,3 (m, 5H)

Análisis elemental como $C_{23}H_{23}O_2F_3$			
Calculado (%)	: C, 66,96;	H, 5,85;	N, 6,51
Encontrado (%)	: C, 56,85;	H, 5,89;	N, 6,44

Ejemplo 28: Ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico
A la sal de (S)-1-feniletilamina de ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico (1,0 g; 99% de ee) se le añadieron IPE (20 ml) y ácido clorhídrico (1 mol/l) hasta que el valor de pH alcanzó 1 y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, se obtuvieron 618 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue un ee de 99%. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 23.

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

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

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

A la sal de (R)-1-fenil-2-p-trietilamina de ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico (1,0 g; 99% de ee) se le añadieron IPE (25 ml) y ácido clorhídrico (1 mol/l) hasta que el valor de pH alcanzó 1 y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, se obtuvieron 510 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. La pureza

óptica de este producto fue un ee de 99%. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 23.

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

Se disolvió ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico (1,1 g; 99% de ee) en metanol (10 ml) y se añadió a esto ácido clorhídrico (5 mol/l; 1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción líquida se calentó a reflujo durante 6 horas y a continuación el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se le añadió cloroformo (10 ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-n-hexano=1:4) para producir el compuesto del título (1,17 g) en forma de una sustancia oleosa. La pureza óptica del producto fue 99% de ee. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.
$[\alpha]_D$=-49,4° (c=0,119, metanol)

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

Se disolvió ácido (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico (1,1 g; 98% de ee) en metanol (10 ml) y a esto se añadió ácido clorhídrico (5 mol/l; 1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción líquida se calentó a reflujo durante 6 horas y a continuación el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se le añadió cloroformo (10ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-n-hexano=1:4) para producir el compuesto del título (1,17 g) en forma de una sustancia oleosa. La pureza óptica del producto fue 99% de ee. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 5.

Ejemplo 33: (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilino)propionato de etilo

Se disolvió (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico (219 mg; 99% de ee) en etanol (2 ml) y a esto se añadió ácido clorhídrico (5 mol/l; 0,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción líquida se calentó a reflujo durante 6 horas y a continuación el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se le añadió cloroformo. A continuación, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-n-hexano=1:4) para producir el compuesto del título (246 mg) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. La pureza óptica del producto fue 99% de ee. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 7.
$[\alpha]_D$=-57,2° (c=0,352, metanol)

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

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

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

Se suspendió 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (2,0 g) en una solución de tampón fosfato 0,1 M (pH 6,5; 400 ml). Después de añadir Protease N (fabricada por Amano Seiyaku, originada en una bacteria perteneciente al género Bacillus; 0,4 g), la mezcla se agitó suavemente. La mezcla se agitó adicionalmente durante 14 horas mientras se mantenía a 30°C. Después de añadir cloruro de metileno, la mezcla de reacción líquida se filtró a través de celita para eliminar la proteína desnaturalizada y a continuación se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida para producir de este modo (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (0,94 g). La pureza óptica de este producto fue un ee de 98%. Por otra parte, todas las capas acuosas obtenidas mediante la separación se combinaron y se ajustaron a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% seguido de extracción con IPE. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. De este modo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un producto bruto (0,96 g). La pureza óptica de este producto fue un ee de 96%. Adicionalmente, el producto bruto se recristalizó en una mezcla disolvente de éter isopropílico con hexano. De este modo, se obtuvo el compuesto del

título con 100% de ee. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 28.

Ejemplo 36: Ácido (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico

Se suspendió 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (1,0 g) en una solución de tampón fosfato 0,1 M (pH 6,5; 200 ml). Después de añadir α-quimotripsina (fabricada por Sigma; 0,2 g), la mezcla se agitó suavemente. La mezcla se agitó adicionalmente durante 16 horas mientras se mantenía a 30°C. Después de añadir cloruro de metileno, la mezcla de reacción líquida se filtró a través de celita para eliminar la proteína desnaturalizada y a continuación se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida para producir de este modo (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (0,43 g). La pureza óptica de este producto fue un ee de 98%. Por otra parte, todas las capas acuosas obtenidas mediante la separación se combinaron y se ajustaron a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% seguido de extracción con IPE. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. De este modo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un producto bruto (0,47 g). La pureza óptica de este producto fue un ee de 92%. Adicionalmente, el producto bruto se recristalizó en una mezcla disolvente de éter isopropílico con hexano. De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un ee de 100%. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 29.

Ejemplos 37 a 42:

Las reacciones se realizaron como en el Ejemplo 36 pero utilizando diferentes sustratos y catalizadores (enzimas y microorganismo) sometidos a reacción de hidrólisis asimétrica.

Tabla

Ej.	Sustrato	Enzima	Origen	Velocidad de Reacción (%)	Pureza óptica del ácido carboxílico	e.e. (%) Éster
19	Éster metílico	Proteasa	Rhizopus sp.	47	92(S)	96(R)
20	Éster metílico	Proteasa	Streptomyces sp.	53	88(S)	97(R)
21	Éster etílico	Proteasa N	Bacillus sp.	46	93(S)	99(R)
22	Éster etílico	α-Quimotripsina	Páncreas bovino	48	86(R)	96(S)
23	Éster etílico	Proteasa	Rhizopus sp.	52	90(S)	98(R)
24	Éster etílico	Proteasa	Streptomyces sp.	48	91(S)	97(R)

Ejemplo 43: Ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico

Se cultivaron células microbianas (IAM-1623; *Bacillus subtilis*) en un medio de Bouillon (pH 7,0; 50 ml) a 30°C durante 14 horas. Después de eliminar el medio mediante centrifugación del cultivo obtenido de este modo, las células se liofilizan para producir células liofilizadas. Se suspendió 2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (2,0 g) en una solución de tampón fosfato 0,1 M (pH 6,5; 100 ml). A continuación se añadieron a esto las células microbianas liofilizadas descritas anteriormente (0,2 g) y se agitó suavemente. La mezcla se agitó durante 6 horas adicionales mientras se mantenía a 30°C. Después de añadir cloruro de metileno, la mezcla de reacción líquida se filtró a través de celita para eliminar de ese modo la proteína desnaturalizada y a continuación se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación el disolvente se evaporó a presión reducida para producir de este modo ácido (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propiónico (0, 92 g). La pureza óptica de este producto fue un ee de 97%. Por otra parte, todas las capas acuosas obtenidas mediante la separación se combinaron y se ajustaron a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% seguido de extracción con IPE. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para producir de este modo el compuesto del título en forma de 0,97 g de cristales incoloros de un producto bruto. La pureza óptica de este producto fue un ee de 96%. Adicionalmente, el producto bruto se recristalizó en una mezcla disolvente de éter isopropílico con hexano. De este modo, se obtuvo el compuesto del título con un ee de 100%. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 28.

Ejemplo 44: Ácido (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)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-trifluoroanilino)propionato de metilo (1,0 g) en una solución de tampón fosfato 0,1 M (pH 6,5; 90 ml) . A continuación se añadió a esto el cultivo líquido (10 ml) anteriormente descrito y se agitó suavemente. La mezcla se agitó durante 16 horas adicionales mientras se mantenía a 30°C. A continuación se trató como en el Ejemplo 43 para producir de este modo (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (0,39 g, pureza óptica 91% de ee) y el compuesto del título (0,45 g, pureza óptica 84% de ee).

Cuando se realizó la misma reacción de hidrólisis asimétrica que la que se ha descrito anteriormente utilizando IF08306:*Nannizia gypsea* como células microbianas, se obtuvo el compuesto del título a una razón de reacción de 55% (ácido carboxílico 80% de ee (S), éster 80% de ee (R)).

De un modo similar, se obtuvo el compuesto del título a una razón de reacción de 42% (ácido carboxílico 92% de ee (S), ester 60% de ee (R)) utilizando IFO-12883:*Actinomyces leporis*. Asimismo, se obtuvo el compuesto del título a una razón de reacción de 37% (ácido carboxílico 91% de ee (S), éster 50% de ee (R)) utilizando NRIC1271:*Penicillium chrysogenum*. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de cada producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en Ejemplo 28.

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

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

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

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

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

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

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

Se suspendió t-butóxido de potasio (123,4 mg) en DMAc (2 ml). Enfriando con hielo, se añadió a esto una solución de (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (223 mg, 91% de ee) en DMAc (2 ml). La mezcla de reacción líquida se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (3 mol/l; 2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción líquida se ajustó a pH 2 con una solución acuosa de ácido clorhídrico (3 mol/l) y a continuación se extrajo con IPE. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El producto bruto obtenido de este modo se recristalizó en una mezcla disolvente de cloruro de metileno con n-hexano para producir de este modo el compuesto del título (206 mg) en

forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue un ee de 0%. Algunos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 23.

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

Se disolvió (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (223 mg, 91% de ee) en DMAc (3 ml) y a esto se añadió carbonato de potasio (474,1 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción líquida se agitó a 95°C durante 19 horas. Después de añadir una solución acuosa de hidróxido de sodio (3 mol/l), la mezcla de reacción líquida se agitó durante 1 hora y a continuación se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico (3 mol/l) seguido de extracción con IPE. A continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el producto bruto obtenido de este modo se recristalizó en una mezcla disolvente de cloruro de metileno con n-hexano para producir de este modo el compuesto del título (198 mg) en forma de cristales incoloros. La pureza óptica de este producto fue un ee de 0%. Algunos datos espectrales de este producto fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 23.

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

Se suspendió carbonato de potasio (1,66 g) en DMAc (18 ml). A continuación, se añadió gota a gota a esto una solución (5 ml) de (2R)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (2,33 g, 54% de ee) en DMAc. La mezcla de reacción líquida se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio (3 mol/l; 2 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción líquida se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico (6 mol/l), a continuación se extrajo con metilo t-butil éter y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el producto bruto obtenido de este modo se disolvió en acetato de etilo (12 ml) y se añadió gota a gota a una solución (10 ml) de ciclohexilamina (991,8 mg) en acetato de etilo a 60°C a lo largo de 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción líquida se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y la sal de ciclohexilamina de ácido 2- (2,3,4-trifluoroanilino)propiónico (2,74 g) precipitada de este modo se recogió mediante filtración.

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

Análisis elemental como $C_{15}H_{21}F_3N_2O_2$			
Calculado (%):	C, 56,59;	H, 6,65;	N, 8,80
Encontrado (%):	C, 56,52;	H, 6,67;	N, 8,77

RMN H^1 (270M Hz, $CDCl_3$) 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)

Con posterioridad, se añadió ácido clorhídrico (6 mol/l) a esta sal de ciclohexilamina y la mezcla se extrajo con metil t-butil éter (MTBE) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, se obtuvo el compuesto del título (1,92 g) en forma de cristales incoloros. Su pureza óptica fue 0% de ee.

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

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

RMN H^1 ($CDCl_3$, 270M Hz,) δ: 1,21 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,77 (s ancho, 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}

MS; m/z:205 (M^+)

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

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en tolueno (0,2 ml). A continuación se añadió a la solución una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (200 mg, 99,8% de ee) en tolueno. Después de añadir metanol (137,4 mg), la mezcla de reacción líquida se agitó durante 6 horas. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción líquida seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 162,9 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una

sustancia oleosa. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

Ejemplo 53: (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilino)propanol

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en clorobenceno (0,2 ml). A continuación se añadió a la solución una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (200 mg, 99,8% de ee) en clorobenceno. Después de añadir metanol (137,4 mg), la mezcla de reacción líquida se agitó durante 6 horas. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción líquida seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo. 162,9 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

Ejemplo 54: (2S)-2-(2,3,4-Trifluoroanilino)propanol

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en hexano (0,2 ml). A continuación se añadió a la solución una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (200 mg, 99,8% de ee) en hexano. Después de añadir metanol (137,4 mg), la mezcla de reacción líquida se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción líquida seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 176 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

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

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en ciclohexano (0,2 ml). A continuación se añadió a la solución una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (200 mg, 99,8% de ee) en ciclohexano. Después de añadir metanol (137,4 mg), la mezcla de reacción líquida se agitó durante 6 horas. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción líquida seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 176 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

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

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en IPE (0,2 ml). A continuación se añadió a la solución una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (200 mg, 99,8% de ee) en IPE. Después de añadir metanol (137,4 mg), la mezcla de reacción líquida se agitó durante 2 horas. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción líquida seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 176 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

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

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en metil t-butil éter (0,2 ml). A continuación se añadió a la solución una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (200 mg, 99,8% de ee) en metil t-butil éter. Después de añadir metanol (137,4 mg), la mezcla de reacción líquida se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción líquida seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 176 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

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

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en THF (0,2 ml). A continuación se añadió a la solución una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (200 mg, 99,8% de ee) en THF. Después de añadir metanol (137,4 mg), la mezcla de reacción líquida se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción líquida seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 176 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

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

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en 1,2-dimetoxietano (0,2 ml). A continuación se añadió a la solución una solución (0,8ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (200 mg, 99,8% de ee) en DME. Después de añadir metanol (137,4 mg), la mezcla de reacción líquida se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción líquida seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 176 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

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

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en cloroformo (0,2 ml). A continuación se añadió a la solución una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (200 mg, 99,8% de ee) en cloroformo. Después de añadir metanol (137,4 mg), la mezcla de reacción líquida se agitó durante 6 horas. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción líquida seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 137,3 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

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

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en cloruro de metileno (0,2 ml). A continuación se añadió a la solución una solución (0,8 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propionato de metilo (200 mg, 99,8% de ee) en cloruro de metileno. Después de añadir metanol (137,4 mg), la mezcla de reacción líquida se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción líquida seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 159,8 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos de los espectros de RMN H^1 e IR de este producto fueron idénticos a los del compuesto obtenido en el Ejemplo 51.

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

A temperatura ambiente, se suspendió borohidruro de sodio (35,7 mg) en 1, 2-dicloroetano (EDC, 0,2ml). A continuación se añadió a la solución una solución (0,8ml) de metilo (2S) -2- (2,3,4-trifluoroanilino)propionato de (200 mg, 99,8% de ee) en EDC. Después de añadir metanol (137,4 mg), la mezcla de reacción líquida se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción líquida seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 159,8 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. Los datos de los espectros de RMN H^1 e 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]anilino]metilenmalonato de dietilo

El compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo 51, etoximetilenmalonato de dietilo (632 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (57 mg) se disolvieron en acetona (3 ml). Después de añadir carbonato de potasio (445 mg), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después de completar la reacción, el disolvente se evaporó. A continuación el residuo obtenido de este modo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 338 mg (84%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 270MHz) δ: 1,13 (t, J = 7,26 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,26 Hz, 3H), 2,34 (s ancho, 1H), 3,62-3,81 (m, 5H), 4,16 (q, J = 7,26, 2H), 6,87-7,11 (m, 2H), 7,70 (s, 1H)
IR (KBr): 3451, 3093, 2989, 1706, 1678 cm^{-1}
MS; m/z: 375 (M^+)

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

El compuesto (103 mg) obtenido en el Ejemplo 51, etoximetilenmalonato de dietilo (108 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (29 mg) se disolvieron en diclorometano (1 ml). Después de añadir carbonato de potasio (138 mg), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de completar la reacción, el residuo se separó mediante filtración y el disolvente se evaporó. A continuación el residuo obtenido de este modo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 147 mg (78%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Los datos de los espectros de RMN H^1 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]anilino]metilenmalonato de dietilo

Se añadió t-butóxido de potasio (62 mg) a DMF (2 ml) y se enfrió a 0°C. A continuación se añadió a esto gota a gota una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 51 en DMF (200 µl). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió gota a gota a esto etoximetilenmalonato de dietilo y la mezcla resultante se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente. Después de tratar de una manera convencional, ésta se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 137 mg (75%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Los datos de los espectros de RMN H^1 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]anilino]metilenmalonato de dietilo

Al compuesto (103 mg) obtenido en el Ejemplo 51 se le añadió etoximetilenmalonato de dietilo (127 mg). A continuación la mezcla obtenida se agitó durante 1 hora mientras se calentaba a 100°C a presión atmosférica. Adicionalmente, ésta se agitó a la misma temperatura durante 1,5 hora a presión reducida y a continuación a presión atmosférica durante 16 horas adicionales. Por medio del análisis de HPLC de fase inversa con el uso del compuesto de Ejemplo 63 como espécimen, el producto obtenido correspondió a 142 mg (78%) del compuesto del título.

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

El compuesto (103 mg) obtenido en el Ejemplo 51 y etoximetilenmalonato de dimetilo (87 mg) se disolvieron en tolueno (3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 21 horas. A continuación el residuo se separó mediante filtración y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir 125 mg (72%) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.
RMN H^1 ($CDCl_3$, 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): 3452, 2954, 1722 cm^{-1}
MS; m/z: 347 (M^+), 316, 284

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

A temperatura ambiente, se disolvieron hidróxido de potasio (330 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (190,1 mg) en DMF (15 ml). Después de añadir una solución (5 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1 g, 99,8% de ee) y etoximetilenmalonato de dietilo (2,09 g) en DMF, la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Después de añadir agua, la mezcla de reacción líquida se extrajo con una mezcla disolvente de acetato de etilo y n-hexano (3:2). La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, se añadió IPE al residuo obtenido y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Los cristales precipitados de este modo se recogieron mediante filtración y el producto humedecido obtenido de este modo se secó a presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (1,65 g, 99, 8% de ee) en forma de cristales incoloros. Los datos de los espectros de RMN H^1 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]anilino]metilenmalonato de dietilo

A temperatura ambiente, se disolvieron hidróxido de potasio (330 mg) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (82,7 mg) en DMF (15 ml). Después de añadir una solución (5 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1 g, 99,8% de ee) y etoximetilenmalonato de dietilo (2,09 g) en DMF, la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Después de añadir agua, la mezcla de reacción líquida se extrajo con una mezcla disolvente de acetato de etilo y n-hexano (3:2). La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, se añadió IPE al residuo obtenido y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Los cristales precipitados de este modo se recogieron mediante filtración y el producto humedecido obtenido de este modo se secó a presión reducida. De

este modo, se obtuvo el compuesto del título (1,7 g, 99,8% de ee) en forma de cristales incoloros. Los datos de los espectros de RMN H^1 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]anilino]metilenmalonato de dimetilo

A temperatura ambiente, se disolvieron hidróxido de potasio (330 mg) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (82,7 mg) en DMF (15 ml). Después de añadir una solución (5 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1 g, 99,8% de ee) y dietiletoximetilenmalonato de (2,09 g) en DMF, la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Después de añadir agua, la mezcla de reacción líquida se extrajo con una mezcla disolvente de acetato de etilo y n-hexano (3:2). La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, se añadió IPE al residuo obtenido y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Los cristales precipitados de este modo se recogieron mediante filtración y el producto humedecido obtenido de este modo se secó a presión reducida. De este modo, se obtuvo el compuesto del título (1, 65 g, 99,8% de ee) en forma de cristales incoloros. Los datos de los espectros de RMN H^1 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 le añadió t-butóxido de potasio (74 mg) enfriando con hielo. Después de añadir gota a gota una solución del compuesto (200 mg) obtenido en el Ejemplo 63 en DMF (1 ml), la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 18 horas. Después de tratar de una manera convencional, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir 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 Núm. 2.769.174.

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

A DMF (2 ml) se le añadió t-butóxido de potasio (226 mg) enfriando con hielo. Después de 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), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de tratar de una manera convencional, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir 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 Núm. 2,769,174.

Ejemplo 73: [(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) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (90,4 mg) en DMF (15 ml) calentando a 60°C y a esto se añadió una solución de [2,3,4-trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilino]metilenmalonato de dietilo (1g, 99,8% de ee) y etoximetilenmalonato de dietilo (120 mg) en DMF 85 ml). La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de añadir agua, la mezcla de reacción líquida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 852 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los descritos en la Patente Japonesa Núm. 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 benziltrimetilcloruro de amonio (49,5 mg) en DMF (15 ml) calentando a 70°C y a esto se añadió una solución de [2,3,4-trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilino]metilenmalonato de dietilo (1g, 99,8% de ee) y etoximetilenmalonato de dietilo (120 mg) en DMF (5 ml). La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de añadir agua, la mezcla de reacción líquida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 871 mg (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los descritos en la Patente Japonesa Núm. 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 benziltrimetilcloruro de amonio (60,7 mg) en DMF (15 ml) calentando a 60°C y a esto se añadió una solución (5 ml) de [2,3,4-trifluoro[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]anilino]metilenmalonato de dietilo (1 g, 99,8% de ee) y etoximetilenmalonato de dietilo (120 mg) en DMF. La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante 7 horas. Después de añadir agua, la mezcla de reacción líquida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 899 mg (99,8% de

ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los descritos en la Patente Japonesa Núm. 2.769.174.

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

A temperatura ambiente, se disolvieron KOH (330 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (190,1mg) en DMF (15 ml). Después de añadir una solución (5 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1 g, 99,8% de ee) y etoximetilenmalonato de dietilo (2,09 g) en DMF, la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, ésta se calentó a 60°C y a esto se añadió una solución (5 ml) de KOH (330 mg) y etoximetilenmalonato de dietilo (120 mg) en DMF. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Después de añadir agua, la mezcla de reacción líquida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 1,37 g (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los descritos en la Patente Japonesa Núm.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 KOH (330 mg) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (82,7 mg) en DMF (15 ml). Después de añadir una solución (5 ml) de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1 g, 99,8% de ee) y etoximetilenmalonato de dietilo (2,09g) en DMF, la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, ésta se calentó a 60°C y a esto se añadió una solución (5 ml) de KOH (330 mg) y etoximetilenmalonato de dietilo (120 mg) en DMF. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. Después de añadir agua, la mezcla de reacción líquida se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de evaporar el disolvente, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 1,3 g (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los descritos en la Patente Japonesa Núm.2.769.174.

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

A DMF (2 ml) se le añadió hidruro de sodio (39 mg) y la mezcla se calentó a 60°C en un baño de aceite. A continuación, se añadió gota a gota a esto una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 51 en DMF y la mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. Después de tratar de una manera convencional, la mezcla se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir 60 mg (66%) del compuesto del título.
La pureza óptica determinada mediante HPLC fue >94% de ee. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los de un espécimen sintetizado separadamente.

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

A DMF (2 ml) se le añadió t-butóxido de potasio (110 mg) enfriando con hielo. A continuación, se añadió gota a gota a esto una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 51 en DMF y la mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos. Después de tratar de una manera convencional, la mezcla se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir 72 mg (79%) del compuesto del título.
La pureza óptica determinada mediante HPLC fue >94% de ee. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los de un espécimen sintetizado separadamente.

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

A t-butóxido de sodio (t-BuONa; 748 mg) se le añadió DMAc (8 ml). Después de disolver calentando a 80°C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; 99,8% de ee) en DMAc (2 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante 30 minutos y enfriar dejando estar, se añadió agua (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (AcOEt; 20 ml) tres veces. La capa orgánica extraída de este modo se concentró a presión reducida. La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (927,5 mg) en AcOEt (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora adicional, los cristales se recogieron mediante filtración mientras se lavaban con AcOEt (7 ml). El producto humedecido obtenido de este modo se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (1,6 g) en forma de cristales incoloros.
RMN H^1 (CD_3OD) δ: 1,43 (d, 3H, J = 5,7Hz), 2, 34 (d, 3H, J = 12,2Hz), 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 (descomp.)

Análisis elemental como $C_{16}R_{17}NO_4S$			
Calculado (%)	: C, 53,77;	H, 4,79;	N, 3,92%
Encontrado (%)	: C, 53,80;	H, 4,81;	N, 3,86%

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

A t-butóxido de potasio (t-BuOK; 1,24 g) se le añadió DMP (18 ml). Después de disolver calentando a 80°C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; 99,8% de ee) en DMF (2 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante 30 minutos y enfriar dejando estar, se añadió agua (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (20 ml) tres veces. La capa orgánica extraída de este modo se concentró a presión reducida. La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (927,5 mg) en AcOEt (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora adicional, los cristales se recogieron mediante filtración mientras se lavaban con AcOEt (7 ml). Los cristales obtenido de este modo se secaron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,39 g) en forma de cristales incoloros. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 80.

Ejemplo de Referencia 82: (3S)-7,8-Difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina·p-toluenosulfonato

A hidruro de sodio (NaH: 262 mg) se le añadió DMF (18 ml). Después de disolver calentando a 80°C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; 99,8% de ee) en DMF (2 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante 30 minutos y enfriar dejando estar, se añadió agua (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (20 ml) tres veces. La capa orgánica extraída de este modo se concentró a presión reducida. La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (927,5 mg) en AcOEt (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora adicional, los cristales se recogieron mediante filtración mientras se lavaban con AcOEt (7 ml). Los cristales obtenido de este modo se secaron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,14 g) en forma de cristales incoloros. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 80.

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

Se suspendió (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina·p-toluenosulfonato (1 g) en AcOEt (10 ml) y a continuación se añadió a esto una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio ($NaHCO_3$; 10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para producir de este modo el compuesto del título (516 mg, 99,8% de ee) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.
RMN H^1 (270 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,16 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,28 (ddd, 1H, J = 2,3, 4,7, 8,9Hz), 6,50-6,80 (m, 1H)

Ejemplo de Referencia 84: (3S)-7,8-Difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina·metanosulfonato

A t-BuONa (748 mg) se le añadió DMAc (8 ml). Después de disolver calentando a 80°C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g, 99,8% de ee) en DMAc (2 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante 30 minutos y enfriar dejando estar, se añadió a esto agua (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. La solución obtenida se añadió a una solución de ácido metanosulfónico (468,4 mg) en AcOEt (5 ml). Después de agitar durante 1 hora adicional a temperatura ambiente, los cristales se recogieron mediante filtración mientras se lavaban con AcOEt (5ml). El producto humedecido obtenido de este modo se secó para producir el compuesto del título (960,4 mg) en forma de cristales incoloros.
RMN H^1 (270 MHz, CD_3OD) δ: 1,45 (d, 3H, J = 6, 8Hz), 2, 68 (s, 3H), 3,89-3,93 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H, J = 8,9, 12,2Hz), 4,57 (dd, 1H, J = 2,7, 11,9 Hz), 6,96-7,15 (m, 2H)
Punto de fusión: 131 a 133°C (descomp.)

Análisis elemental como $C_{10}H_{13}F_2NO_4S$			
Calculado (%):	C, 42,70;	H, 4,66%;	N, 4,98%
Encontrado (%):	C, 42,70;	H, 4,66%;	N, 4,92%

Ejemplo de Referencia 85: (3S)-7,8-Difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazino-metanosulfonato

A t-BuOK (1,24 g) se le añadió DMF (18 ml). Después de disolver calentando a 80°C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; 99,8% de ee) en DMF (2 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante 30 minutos y enfriar dejando estar, se añadió agua (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución de ácido metanosulfónico (468,4 mg) en AcOEt (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora adicional, los cristales se recogieron mediante filtración mientras se lavaban con AcOEt (5 ml). El producto humedecido obtenido de este modo se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (875 mg) en forma de cristales incoloros. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 84.

Ejemplo de Referencia 86: (3S)-7,8-Difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina·metanosulfonato

A NaH (262 mg) se le añadió DMF (18 ml). Después de disolver calentando a 80°C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; 99,8% de ee) en DMF (2 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante 30 minutos y enfriar dejando estar, se añadió agua (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución de ácido metanosulfónico (468,4 mg) en AcOEt (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora adicional, los cristales se recogieron mediante filtración mientras se lavaban con AcOEt (5 ml). El producto humedecido obtenido de este modo se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (894 mg) en forma de cristales incoloros. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 84.

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

Se suspendió (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina·p-toluenosulfonato (1 g) en AcOST (10 ml) y a continuación se añadió a esto una solución acuosa de $NaHCO_3$ (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para producir de este modo el compuesto del título (645,2 mg, 99,8% de ee) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 83.

Ejemplo de Referencia 88: (3S)-7,8-Difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina·(±)-canforsulfonato

A t-BuONa (748 mg) se le añadió DMAc (8 ml). Después de disolver calentando a 80°C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; 99,8% de ee) en DMAc (2 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante 30 minutos y enfriar dejando estar, se añadió agua (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución de ácido (±)-canforsulfónico (1,137 g) en EtOH (etanol) al 5%/AcOEt (7 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora adicional, los cristales se recogieron mediante filtración mientras se lavaban con AcOEt (7 ml). El producto humedecido obtenido de este modo se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (1,8 g) en forma de cristales incoloros.
RMN H^1 (270 M Hz, CD_3OD): 0, 613 (s, 3H), 0,847 (s, 3H), 1,36-1,46 (m, 1H), 1,45 (d, 3H, J = 6,5Hz), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,88 (d, 1H, J = 18,4Hz), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,76 (d, 1H, J = 14,6Hz), 3,27 (d, 1H, J = 14,6Hz), 3,85-3,97 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H, J = 8,6, 12,2Hz), 4,57 (dd, 1H, J = 2,7, 11,9Hz), 6,49-7,19 (m, 2H) Punto de fusión: 232 a 236°C (descomp.)

Análisis elemental como $C_{19}H_{25}NO_5S$			
Calculado (%)	: C, 54,66;	H, 6,04;	N, 3,36%
Encontrado (%)	: C, 54,63;	H, 6,04;	N, 3,29%

Ejemplo de Referencia 89: (3S)-7,8-Difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina·(±)-canforsulfonato

A t-BuOK (1,24 g) se le añadió DMF (18 ml). Después de disolver calentando a 80°C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; 99,8% de ee) en DMF (2 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante 30 minutos y enfriar dejando estar, se añadió agua (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (20 ml) tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución de ácido (±)-canforsulfónico (1,137 g) en EtOH al 5%/AcOEt (7 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora adicional, los cristales se recogieron mediante filtración mientras se lavaban con AcOEt (7 ml). El producto humedecido obtenido de este modo se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (1,72 g) en forma de cristales incoloros. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 88.

Ejemplo de Referencia 90: (3S)-7,8-Difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina·(±)-canforsulfonato

A NaH (242 mg) se le añadió DMF (18 ml). Después de disolver calentando a 80°C, se añadió a esto una solución de (2S)-2-(2,3,4-trifluoroanilino)propanol (1,0 g; 99,8% de ee) en DMF (2 ml) a la misma temperatura. Después de agitar durante 30 minutos y enfriar dejando estar, se añadió agua (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (20 ml) tres veces. La capa orgánica extraída de este modo se concentró a presión reducida. La solución obtenida se añadió gota a gota a una solución de ácido (±)-canforsulfónico (1,137 g) en EtOH al 5%/AcOEt (7 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora adicional, los cristales se recogieron mediante filtración mientras se lavaban con AcOEt (7 ml). El producto humedecido obtenido de este modo se secó a

presión reducida para producir el compuesto del título (1,41 g) en forma de cristales incoloros. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 88.

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

Se suspendió (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina·p-toluenosulfonato (1 g) en AcOEt (10 ml) y a continuación se añadió a esto una solución acuosa de $NaHCO_3$ (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para producir de este modo el compuesto del título (438,9 mg, 99,8% de ee) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo. Algunos datos espectrales fueron idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 83.

Ejemplo de Referencia 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 le añadió t-butóxido de potasio (75 mg) enfriando con hielo. Después de añadir gota a gota una solución del compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 78 y etoximetilenmalonato de dietilo (233 mg) en DMF (0,5 ml), la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Después de tratar de una manera convencional, el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 153 mg (88%) del compuesto del título en forma de un producto oleoso. Las constantes físicas de los compuestos obtenidos fueron idénticas a las descritas en la Patente Japonesa Núm. 2.769.174.

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

Se disolvieron 1,20 g (99,8% de ee) de (3S)-7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[1,4]benzoxazina en tolueno (0, 5 ml). Después de añadir etoximetilenmalonato de dietilo (1,92 g), la mezcla se agitó a 120 durante 30 minutos y a continuación at 140°C a presión reducida durante 30 minutos. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. De este modo, se obtuvieron 2,19 g (99,8% de ee) del compuesto del título en forma de un producto oleoso de color amarillo. Las constantes físicas de los compuestos obtenidos fueron idénticas a las descritas en la Patente Japonesa Núm. 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) agitando. A -50°C, se añadió a esto una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (339 mg) disuelto en diclorometano (1 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, el diclorometano se evaporó a presión reducida a 0°C. Después de disolver el residuo en diclorometano (1 ml), se añadió gota a gota a esto una solución de 2,3,4-trifluoroanilina (147,1 mg) disuelta en diclorometano (1 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió diclorometano (10 ml) a la solución seguido de lavado con agua (10 ml). La capa de diclorometano se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 159,4 mg (45%) del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.
RMN H^1 (270M Hz, $CDCl_3$) 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-trifluoroanililno)propilo (50 mg) e hidróxido de potasio (11,8 mg) a metanol (2 ml) y se disolvieron agitando. A continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de evaporar el metanol a presión reducida, se añadieron cloroformo (5 ml) y agua (5 ml) y la mezcla resultante se separó. La capa de cloroformo se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir de este modo 19,8 mg (69,1%) del compuesto del título en forma de un producto oleoso incoloro.
RMN H^1 (270M Hz, $CDCl_3$) 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

Se disolvió 2-hidroxipropanol (4,57 g) en tolueno (80 ml) agitando y se añadió trietilamina (6,68 g) a 0°C. Después de 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). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A continuación, se añadió diclorometano (50 ml) y los cristales precipitados de este modo se disolvieron. La solución se lavó con una solución acuosa diluida de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y a continuación con una solución acuosa de ácido clorhídrico (0,5 mol/l). La capa orgánica obtenida de este modo se concentró y el residuo se disolvió en tolueno (45 ml) calentando. A continuación se enfrió dejando estar a temperatura ambiente para la cristalización. Los cristales precipitados de este modo se recogieron mediante filtración

y se secaron a presión reducida para producir 6,90 g (51%) del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo. RMN H^1 (270M Hz, $CDCl_3$) δ: 1,32 (d, 3,6 Hz, 3H), 4,24-4,42 (m, 3H), 8,22-8,33 (m, 4H)

Ejemplo de Referencia 97: Éster etílico de ácido (3S)-(-)-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazino-6-carboxílico

A S-(-)-7,8-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-4H-[1,4]benzoxazina (15,8 g) se le añadió etoximetilenmalonato de dietilo (24,0 g) y la mezcla se agitó a presión reducida de 130 a 140°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción líquida se disolvió en anhídrido acético (50 ml). Enfriando con hielo y agitando, se añadió en porciones a esto una mezcla líquida (80 ml) de anhídrido acético-ácido sulfúrico concentrado (2:1, V/V). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agitó a una temperatura del baño de 50 a 60°C durante 30 minutos. Después de añadir agua con hielo, la mezcla de reacción líquida se neutralizó añadiendo carbonato de potasio en polvo y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre mirabilita. Después de evaporar el cloroformo, se añadió al residuo éter dietílico. Los cristales se recogieron mediante filtración para producir 20,0 g del compuesto del título.
Punto de fusión: 257 a 258°C
$[\alpha]_D$=-68,1° (c=0,250, ácido acético)

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

El compuesto éster (19,5 g) obtenido anteriormente se disolvió en ácido acético (150 ml). Después de añadir ácido clorhídrico conc. (400 ml), la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, los cristales precipitados de este modo se recogieron mediante filtración y se lavaron sucesivamente con agua, etanol y éter dietílico seguido de secado para producir 16,2 g del ácido carboxílico del título. Punto de fusión > 300°C.
$[\alpha]_D$=-65,6° (c=0,985, DMSO)

Ejemplo de Referencia 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]benzoxazino-6-carboxílico (levofloxacina)

El ácido carboxílico (14,3 g) obtenido anteriormente se suspendió en éter dietílico (600 ml). Después de añadir complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (70 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de descartar el sobrenadante mediante decantación, el residuo se recogió mediante filtración añadiendo éter dietílico y se lavó con éter dietílico seguido de secado. A continuación se disolvió en dimetilsulfóxido (100 ml). Después de añadir trietilamina (14,2ml) y N-metilpiperazina (7,3ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se añadió éter dietílico al residuo. El polvo de color amarillo recogido de este modo mediante filtración se suspendió en metanol del 95% (400 ml) y se añadió a esto trietilamina (25 ml). Después de calentar a reflujo durante 25 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico al 10% (500 ml), se lavó con cloroformo tres veces y a continuación se ajustó a pH 11 con una solución acuosa de hidróxido de sodio (4 mol/l). A continuación, se ajustó de nuevo a pH 7,3 con ácido clorhídrico (1 mol/l), se extrajo con cloroformo (2000 ml X 3) y se secó sobre mirabilita. Después de evaporar el cloroformo, el sólido cristalino obtenido de este modo se recristalizó en etanol-éter dietílico para producir de este modo 12,0 g del compuesto del título (levofloxacina).
Punto de fusión: 226 a 230°C (descomp.)
$[\alpha]_D$=-76,9° (c=0,655, NaOH (0,05 mol/l))

Ejemplo 100: Ácido (3S)-(-)-9-Fluoro-3-metil-10-(4-metil-1-peperazinil)-7-oxo-2,3-dihidro-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazino-6-carboxílico (levofloxacina)

El ácido (S)-(-)-9,10-Difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazino-6-carboxílico (281 mg) se disolvió en éter dietílico (30 ml). Agitando a temperatura ambiente, se añadió a esto complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico en gran exceso y la mezcla se hizo reaccionar durante 45 minutos. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para producir de este modo un compuesto quelato de boro.
Punto de descomp. >300°C
$[\alpha]_D$=-9,4° (c=0,490, DMSO)

Análisis elemental como $C_{13}H_8BF_4NO_4$			
Calculado (%):	C, 47,46;	H, 2,46;	N, 4,26
Encontrado (%):	C, 47,68;	H, 2,59;	N, 4,32

Este compuesto quelato (310 mg) se disolvió en dimetilsulfóxido (6 ml) y trietilamina (0,32 ml) y se añadieron a esto N-metilpiperazina (0,13 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y a continuación se solidificó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico y se disolvió en etanol del 95% (20 ml) que contiene trietilamina (0,5 ml) seguido de calentamiento a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar, el residuo obtenido mediante la solidificación hasta sequedad se disolvió en ácido clorhídrico diluido (5%) y se separó sacudiéndolo con cloroformo. La capa acuosa se ajustó a pH 11 con hidróxido de sodio (1 mol/l) y a continuación a pH 7,4 con ácido clorhídrico (1 mol/l). A continuación se extrajo con cloroformo (50 ml X 3) y se secó sobre mirabilita. Después de evaporar el cloroformo, el polvo obtenido de este modo se recristalizó en etanol-éter dietílico para producir de este modo 120 mg del compuesto del título en forma de agujas finas transparentes.
Punto de fusión: 225 a 227°C (descomp.)

Análisis elemental como $C_{18}H_{20}FN_3O_4$			
Calculado (%):	C, 58,37;	H, 5,72;	N, 11,35
Encontrado (%):	C, 58,17;	H, 5,58;	N, 11,27

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

Se mezcló (7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-[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/tetrahidrofurano al 47% (0,8 ml) y la mezcla resultante se agitó calentando a la misma temperatura durante 1 hora. Después de evaporar las sustancias de bajo punto de ebullición formadas de este modo, la mezcla de reacción líquida se enfrió temperatura ambiente. Después de añadir acetona (10 ml), la mezcla de reacción líquida se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Los cristales precipitados de este modo se recogieron y se lavaron con acetona para producir 1,55 g del compuesto del título.

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

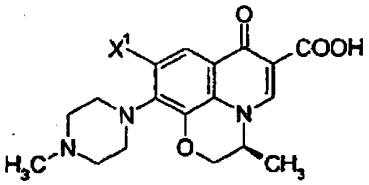
Se disolvieron (S)-(-)-9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazino-6-carboxílico (21 mg) y N-metilpiperazina (30 mg) en dimetilsulfóxido anhidro (3 ml) y se agitaron de 130 a 140°C durante 1 hora. Después de evaporar el disolvente, se añadió etanol (2 ml) al residuo. El sólido precipitado de este modo se recogió mediante filtración y se lavó sucesivamente con una pequeña cantidad de etanol y éter. Catorce miligramos del polvo obtenido se sometieron a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando 5 g de gel de sílice y hicieron eluir con una solución de la capa inferior de cloroformo-metanol-agua (7:3:1) para producir de este modo ácido (S)-(-)-9-fluoro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazino-6-carboxílico. Las aguas madre de la filtración anteriormente descritas se fracionaron y se sometieron a cromatografía en capa fina (gel de sílice, 20 X 20 cm, 0,5 mm), purificándolas de este modo mediante desarrollo con una solución de la capa inferior de cloroformo-metanol-agua (15:3:1). Los productos se combinaron para producir de este modo 14 mg de los cristales del compuesto diana. Punto de fusión: 220 a 228°C (descomp.).

Análisis elemental como $C_{18}H_{20}FN_3O_4$			
Calculado (%):	C, 59,82;	H, 5,58;	N, 11,63
Encontrado (%):	C, 60,01;	H, 5,69;	N, 11,53

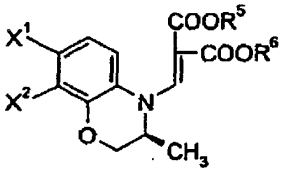
MS (m/e); 361 (M^+)
RMN H^1 ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,63 (3H, d, J = 7Hz), 2,38 (3H, s), 2,54-2,60 (4H, m), 3,40-3,44 (4H, m), 4,35-4,52 (3H, m), 7,76 (1H, d), 8,64 (1H, s)

REIVINDICACIONES

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

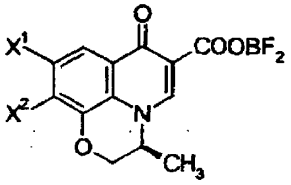


que comprende obtener un compuesto representado por la fórmula (VI-a) mediante cualquiera de los siguientes Procedimientos A, B, E, G e I:

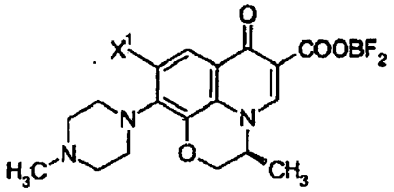


(VI-a)

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

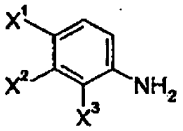


hacer reaccionar este compuesto con 4-metilpiperazina para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula:



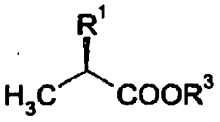
y escindir y eliminar a continuación el quelato de boro de este compuesto:

<u>Procedimiento A:</u>
un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



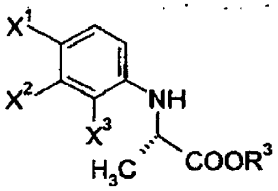
(I)

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



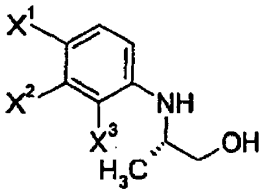
(II-1-a)

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



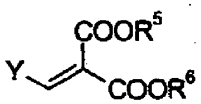
(III-1-a)

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

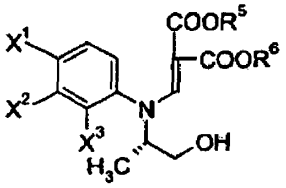


(IV-a)

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



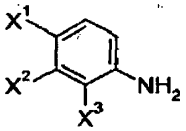
para producir un compuesto representado por la fórmula (V-a):



(V-a)

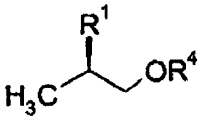
y a continuación tratar este compuesto en presencia de una base;

Procedimiento B:
un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



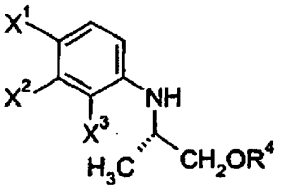
(I)

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



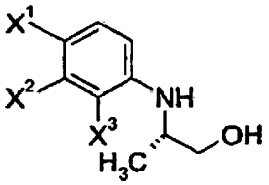
(II-2-a)

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



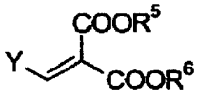
(III-2-a)

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

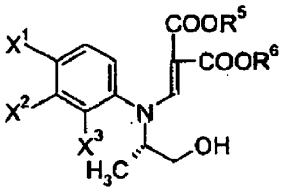


(IV-a)

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



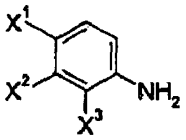
para producir un compuesto representado por la fórmula (V-a):



(V-a)

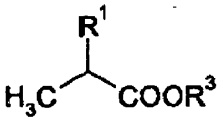
y a continuación tratar este compuesto en presencia de una base;

Procedimiento E:
un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I):



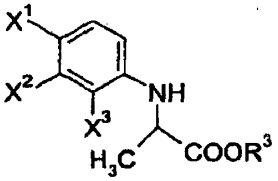
(I)

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



(II-1)

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



(III-1)

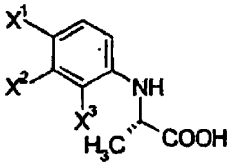
y a continuación someter este compuesto al siguiente Método 1 o 2;

Método 1:
en el caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) cuando R^3 no es un átomo de hidrógeno, un método que comprende tratar este compuesto con una enzima o un medio de cultivo líquido de un microorganismo, células de este microorganismo o células procesadas de este microorganismo y, una vez completado este tratamiento, aislar el producto de la mezcla líquida tratada;

en donde la enzima es una esterasa, proteasa o quimotripsina originadas en una bacteria del género *Bacillus, Micrococcus* o *Actinomyces;* un hongo del género *Aspergillus*, *Rhizopus, Nannizia* o *Penicillium;* o una levadura del género *Candida*, *Saccharomyces* o *Zygoascus;*

Método 2:

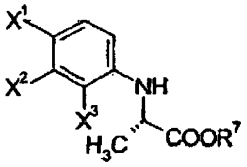
en el caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, un método que comprende resolver ópticamente este compuesto haciéndolo reaccionar con una base orgánica ópticamente activa, para obtener un compuesto ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



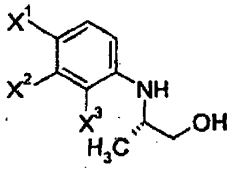
esterificar este compuesto en presencia de un alcohol representado por la siguiente fórmula:

R^7-OH

para producir un compuesto éster representado por la siguiente fórmula:

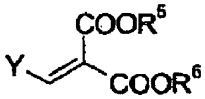


reducir el compuesto a un compuesto representado por la fórmula (IV-a):

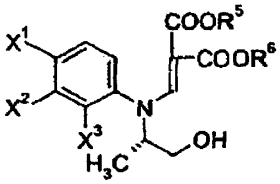


(IV-a)

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



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

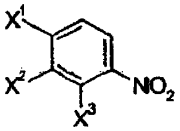


(V-a)

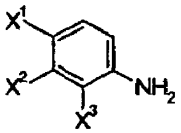
y a continuación tratar este compuesto en presencia de una base;

Procedimiento G:

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



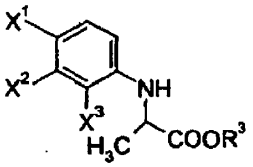
o por la siguiente fórmula:



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

$CH_3COCOOR^3$

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



(III-1)

y a continuación someter este compuesto al siguiente Método 1 o 2;

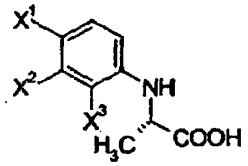
Método 1:

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

en donde la enzima es una esterasa, proteasa o quimotripsina originadas en una bacteria del género *Bacillus, Micrococcus* o *Actinomyces;* un hongo del género *Aspergillus, Rhizopus, Nannizia* o *Penicillium;* o una levadura del género *Candida, Saccharomyces* o *Zygoascus;*

Método 2:

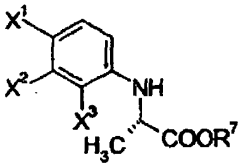
en el caso del compuesto representado por la fórmula (III-1) cuando R^3 es un átomo de hidrógeno, un método que comprende resolver ópticamente este compuesto haciéndolo reaccionar con una base orgánica ópticamente activa; para obtener un compuesto ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula:



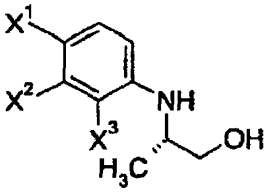
esterificar este compuesto en presencia de un alcohol representado por la siguiente fórmula:

R^7-OH

para producir un compuesto éster representado por la siguiente fórmula:

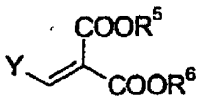


reducir el compuesto a un compuesto representado por la fórmula (IV-a):

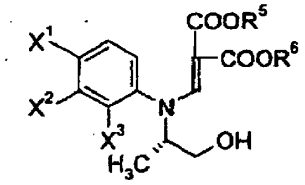


(IV-a)

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



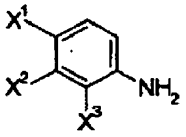
para producir un compuesto representado por la fórmula (V-a):



(V-a)

y a continuación tratar este compuesto en presencia de una base;

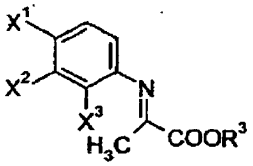
Procedimiento I:
un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la siguiente fórmula:



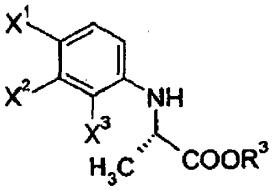
con un compuesto representado por la siguiente fórmula:

$CH_3COCOOR^3$

para producir un compuesto representado por la siguiente fórmula:

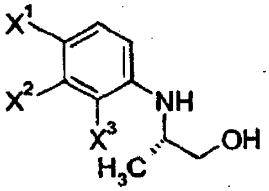


reducir asimétricamente este compuesto a un compuesto representado por la fórmula (III-1-a):



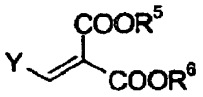
(III-1-a)

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

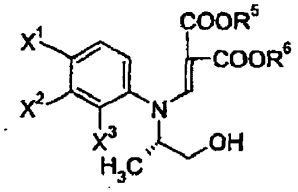


(IV-a)

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



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



(V-a)

y a continuación tratar este compuesto en presencia de una base; en donde en cada una de las fórmulas anteriores, X^1, X^2 y X^3, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; R^1 representa un grupo eliminable; R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; R^4 representa un grupo protector de hidroxilo; R^5 y R^6, representan cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; R^7 representa un grupo protector de carboxilo; e Y representa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno o un grupo dialquilamino; en 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.

2. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 1, en donde el procedimiento para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a) es el Procedimiento A.

3. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 1, en donde el procedimiento para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a) es el Procedimiento B.

4. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 1, en donde el procedimiento para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a) es el procedimiento E.

5. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 1, en donde el procedimiento para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a) es el Procedimiento G.

6. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 1, en donde el procedimiento para producir el compuesto representado por la fórmula (VI-a) es el Procedimiento I.

7. Un procedimiento como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde X^1 y X^2 son ambos átomos de flúor.

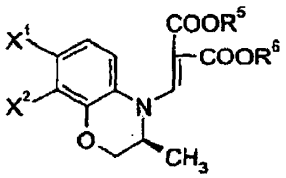
8. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 7, en donde el compuesto de trifluoruro de boro es un compuesto trifluoruro de boro compuesto de trifluoruro de boro y un compuesto éter.

9. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 8, en donde el compuesto de trifluoruro de boro es un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico o un complejo de trifluoruro de boro-tetrahidrofurano.

10. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 9, en donde la reacción de 4-metilpiperazina es una reacción en presencia de una trialquilamina.

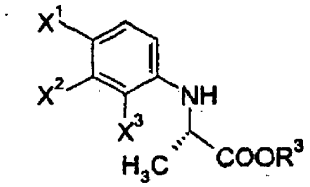
11. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 10, en donde la trialquilamina es trietilamina o tributilamina.

12. Un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (VI-a):



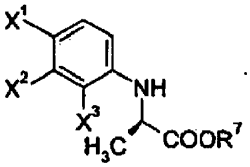
(VI-a)

que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III-1-a):

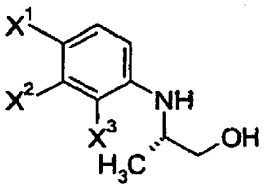


(III-1-a)

o un compuesto representado por la siguiente fórmula:

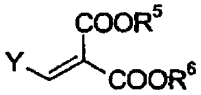


con un compuesto borohidruro metálico en un disolvente aprótico en presencia de un alcohol para producir un compuesto representado por la fórmula (IV-a):

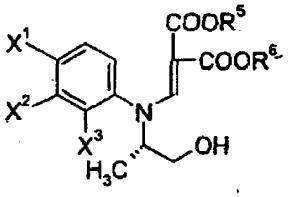


(IV-a)

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



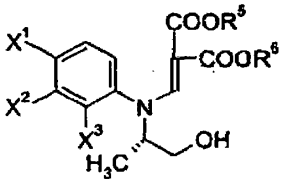
para producir un compuesto representado por la fórmula (V-a):



(V-a)

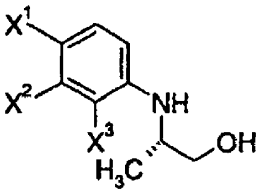
y a continuación tratar este compuesto en condiciones alcalinas, en donde en cada una de las fórmulas anteriores X^1, X^2 y X^3, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; R^5 y R^6, representan cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; R^7 representa un grupo protector de carboxilo; e Y representa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno o un grupo dialquilamino; en 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.

13. Un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (V-a):



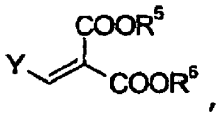
(V-a)

que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV-a):



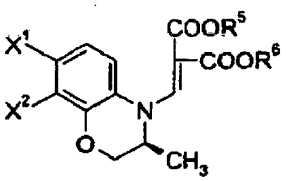
(IV-a)

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



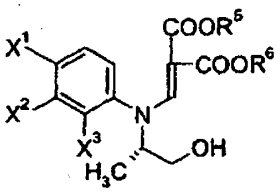
en donde en cada una de las fórmulas anteriores X^1, X^2 y X^3, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; R^5 y R^6, representan cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; e Y representa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno o un grupo dialquilamino; en 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.

14. Un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula (VI-a):



(VI-a)

que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V-a) en condiciones alcalinas:



(V-a)

en donde X^1, X^2 y X^3, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; y R^5 y R^6, representan cada uno independientemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

15. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 14, en donde las condiciones alcalinas son condiciones alcalinas en las que existe una base junto con un catalizador de transferencia de fase.

16. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 14 o 15, en donde la base es un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo.

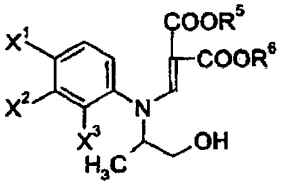
17. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 14 o 15, en donde la base es hidróxido de potasio.

18. El procedimiento como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario o un éter corona.

19. El procedimiento como se ha reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio cuaternario.

20. El procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 19 en donde la sal de amonio cuaternario es cloruro de tetra(n-hexil)amonio, cloruro de tribencilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de trimetilfenilamonio o hidrogenosulfato de tetrabutilamonio.

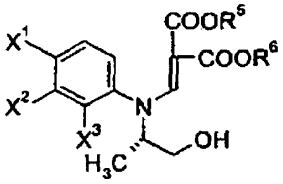
21. Un compuesto representado por la fórmula (V):



(V)

en donde X^1, X^2 y X^3, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; y R^5 y R^6, representan cada uno independientemente un grupo alquilo.

22. Un compuesto representado por la fórmula (V-a):



(V-a)

en donde X^1, X^2 y X^3, representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; y R^5 y R^6, representan cada uno independientemente un grupo alquilo.

23. El compuesto como se ha reivindicado en la reivindicación 21 o 22, en donde X^1, X^2 y X^3 son cada uno un átomo de flúor.