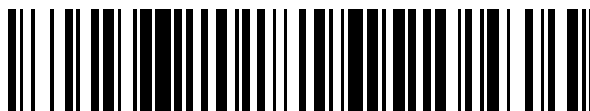


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 220**

51 Int. Cl.:

C07C 213/10 (2006.01)

C07C 215/08 (2006.01)

C07C 217/10 (2006.01)

C07C 59/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2010 E 10700413 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2387556**

54 Título: **Separación de una mezcla de enantiómeros de (R)- y (S)-3-amino-1-butanol**

30 Prioridad:

16.01.2009 EP 09150780

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

17.10.2014

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**DITRICH, KLAUS;
BARTSCH, MICHAEL y
WINSEL, HARALD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 509 220 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

Separación de una mezcla de enantiómeros de (R)- y (S)-3-amino-1-butanol

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la separación de una mezcla de enantiómeros de (R)- y (S)-3-amino-1-butanol dado el caso protegidos en el átomo de oxígeno, así como a un procedimiento para la preparación de (R)-3-amino-1-butanol esencialmente enantioméricamente puro que dado el caso porta un grupo de protección en el átomo de oxígeno.

10 Los compuestos ópticamente activos poseen, sobre todo en el sector de la industria farmacéuticamente, una gran importancia, debido a que frecuentemente solo es terapéuticamente activo un determinado isómero ópticamente activo. Por consiguiente, existe una demanda en constante aumento de compuestos ópticamente activos como productos de partida para la síntesis enantioméricamente selectiva de principios activos. Uno de estos componentes clave para la síntesis de un agente para el tratamiento de síntomas del SIDA es el 3-amino-1-butanol ópticamente activo y, en particular, su enantiómero (R).

15 Los ensayos de la solicitante para separar en sus enantiómeros 3-amino-1-butanol racémico protegido con bencilo en el átomo de oxígeno mediante la ruta de la N-acilación selectiva catalizada enzimáticamente y posterior hidrólisis produjeron ciertamente el enantiómero (R) deseado con una pureza enantiomérica satisfactoria, pero solo después de un procedimiento con numerosas y costosas etapas y con un rendimiento total poco satisfactorio.

20 El documento WO 01/38292 se refiere a un procedimiento para la preparación de aminas ópticamente activas. Las aminas contienen, además del grupo amino, también otro grupo amino o un grupo éter. El procedimiento contiene, entre otras, una etapa de separación del racemato, en la que la amina racémica se hace reaccionar con un ácido carboxílico ópticamente activo o un éster del mismo en presencia de una lipasa o esterasa, obteniéndose una mezcla de un enantiómero de amina acilado y su enantiómero opuesto no acilado. La mezcla se separa y el enantiómero acilado, si se desea, se libera.

25 El objetivo de la presente invención era, por lo tanto, proporcionar un procedimiento para la preparación eficaz de (S)- y en particular (R)-3-amino-1-butanol esencialmente enantioméricamente puro que se pudiera llevar a cabo en pocas etapas sencillas y con un rendimiento satisfactorio. En particular, el procedimiento debería posibilitar la preparación de (R)-3-amino-1-butanol con una pureza enantiomérica de al menos el 98 % de ee, preferentemente al menos el 99 % de ee, de modo particularmente preferente al menos el 99,5 % de ee, más preferentemente al menos el 99,6 % de ee y particularmente al menos el 99,8 % de ee.

30 Sorprendentemente, se ha determinado que el uso de ácido mandélico esencialmente enantioméricamente puro, es decir, de ácido (S)- o (R)-mandélico, posibilita la preparación de (R)-3-amino-1-butanol y, si se desea, también de (S)-3-amino-1-butanol y también los compuestos protegidos en el átomo de oxígeno correspondientes con una pureza enantiomérica alta y también con un rendimiento satisfactorio.

Un objeto de la invención es, por lo tanto, un procedimiento para la separación de una mezcla de enantiómeros de (R)- y (S)-3-amino-1-butanol protegido dado el caso en el átomo de oxígeno, que comprende las etapas siguientes:

35 (i) hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros de los compuestos de la fórmula I-R y I-S



en las que R¹ representa hidrógeno un grupo de protección que está seleccionado entre alquilo C₁-C₄, con ácido (S)- o (R)-mandélico y un ácido distinto de este ácido (S)- o (R)-mandélico usado;

(ii) separar y aislar la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico formada en la etapa (i) del compuesto de la fórmula I-R;

40 (iii) dado el caso purificar la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto de la fórmula I-R aislada en la etapa (ii);

(iv) liberar el compuesto de la fórmula I-R a partir de su sal de ácido (S)- o (R)-mandélico y si se desea desproteger el compuesto de la fórmula I-R en la que R¹ es distinto de hidrógeno, obteniendo (R)-3-amino-1-butanol; y

45 (v) si se desea, liberar el compuesto de la fórmula I-S (enriquecido) y, si se desea, desproteger el compuesto de la fórmula I-S en la que R¹ es distinto de hidrógeno, obteniendo (S)-3-amino-1-butanol (enriquecido),

realizándose la liberación del compuesto de la fórmula I-R a partir de su sal de ácido (S)- o (R)-mandélico en la etapa (iv) mediante reacción de la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto de la fórmula I-R obtenida en la etapa (ii) o (iii) con una base que esté seleccionada entre alcóxidos C₁-C₄ de metales alcalinos, en un disolvente que posea un punto de ebullición al menos 10 °C superior al del 3-amino-1-butanol y que esté seleccionado entre aminas orgánicas con un punto de fusión de como máximo 50 °C y un punto de ebullición de al menos 180 °C.

También es un objeto de la invención un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de (R)-3-amino-1-butanol con una pureza esencialmente enantiomérica (es decir, con una pureza enantiomérica de al menos el 95 % de ee) que, dado el caso, porta un grupo de protección en el átomo de oxígeno, que comprende las etapas siguientes:

(i) hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros de los compuestos de la fórmula I-R y I-S



en las que R¹ representa hidrógeno o un grupo de protección que está seleccionado entre alquilo C₁-C₄, con ácido (S)- o (R)-mandélico y un ácido distinto de este ácido (S)- o (R)-mandélico usado;

(ii) separar y aislar la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico formada en la etapa (i) del compuesto de la fórmula I-R;

(iii) dado el caso purificar la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto de la fórmula I-R aislada en la etapa (ii); y

(iv) liberar el compuesto de la fórmula I-R a partir de su sal de ácido (S)- o (R)-mandélico y si se desea desproteger el compuesto de la fórmula I-R en la que R¹ es distinto de hidrógeno, obteniendo (R)-3-amino-1-butanol,

realizándose la liberación del compuesto de la fórmula I-R a partir de su sal de ácido (S)- o (R)-mandélico en la etapa (iv) mediante reacción de la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto de la fórmula I-R obtenida en la etapa (ii) o (iii) con una base que esté seleccionada entre alcóxidos C₁-C₄ de metales alcalinos, en un disolvente que posea un punto de ebullición al menos 10 °C superior al del 3-amino-1-butanol y que esté seleccionado entre aminas orgánicas con un punto de fusión de como máximo 50 °C y un punto de ebullición de al menos 180 °C.

La expresión "(R)- y (S)-3-amino-1-butanol que porta un grupo de protección en el átomo de oxígeno" designa los compuestos I-R o I-S en los que R¹ es distinto de H.

En el marco de la presente invención alquilo C₁-C₃ representa un resto alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, es decir, representa metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Alquilo C₁-C₄ representa un resto alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, es decir, representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo.

Alcoxi C₁-C₃ representa un resto alquilo C₁-C₃ que está unido a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos del mismo son metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

Alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃ representa un resto alquilo C₁-C₃ en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi C₁-C₃. Ejemplos del mismo son metoximetilo, 1- y 2-metoxietilo, 1-, 2- y 3-metoxipropilo, 1- y 2-metoxiprop-2-ilo, etoximetilo, 1- y 2-etoxietilo, 1-, 2- y 3-etoxipropilo, 1- y 2-etoxiprop-2-ilo, propoximetilo, 1- y 2-propoxietilo, 1-, 2- y 3-propoxipropilo, 1- y 2-propoxiprop-2-ilo y similares.

Las realizaciones que se realizan a continuación, consideradas realizaciones preferentes del procedimiento según la invención, de los reactantes, de las condiciones de reacción y de los productos, sirven tanto para tomarlas como tales como también, especialmente, en combinación entre sí.

A este respecto, las realizaciones sirven para ambos procedimientos según la invención siempre que estos se solapen.

Por compuestos esencialmente enantioméricamente puros, en particular por (R)-3-amino-1-butanol esencialmente enantioméricamente puro, debe entenderse en el marco de la presente invención que estos están presentes con una pureza enantiomérica de al menos el 95 % ee, preferentemente al menos el 96 % de ee, de modo particularmente

preferente al menos el 98 % de ee, más preferentemente al menos el 99 % de ee, aún más preferentemente al menos el 99,5 % de ee, particularmente al menos el 99,6 % de ee y especialmente al menos el 99,8 % de ee.

5 Por "ácido (R)-mandélico" se quiere decir ácido (R)-mandélico esencialmente enantioméricamente puro, es decir, ácido (R)-mandélico con al menos el 95 % de ee, preferentemente al menos el 96 % de ee, de modo particularmente preferente al menos el 98 % de ee, más preferentemente al menos el 99 % de ee, aún más preferentemente al menos el 99,5 % de ee y particularmente al menos el 99,6 % de ee.

10 De forma correspondiente con "ácido (S)-mandélico" se quiere decir ácido (S)-mandélico esencialmente enantioméricamente puro, es decir, ácido (S)-mandélico con al menos el 95 % de ee, preferentemente al menos el 96 % de ee, de modo particularmente preferente al menos el 98 % de ee, muy preferentemente al menos el 99 % de ee, aún más preferentemente al menos el 99,5 % de ee y particularmente al menos el 99,6 % de ee.

15 La unidad "% de ee" se refiere al exceso enantiomérico y es, por lo tanto, una medida de la pureza enantiomérica, que también se denomina pureza óptica. Se calcula mediante la diferencia entre la proporción molar de ambos enantiómeros en una mezcla enantiomérica. Por ejemplo, el 95 % de ee, significa que la proporción del enantiómero principal en la mezcla enantiomérica es del 97,5 % y la proporción del compuesto que es imagen especular del primero es del 2,5 %.

Los compuestos I-R y I-S son (R)- o (S)-3-amino-1-butanol dado el caso protegidos en el átomo de oxígeno (protegidos en O).

En la mezcla enantiomérica que se usa en la etapa (i), R¹ tiene en los compuestos I-R y I-S, en cada caso, el mismo significado.

20 En la etapa (i) puede usarse como mezcla de enantiómeros el racemato de los compuestos I-R y I-S; las mezclas en las que un enantiómero está enriquecido también son, no obstante, adecuadas. Debido a que, no obstante, la síntesis habitual de 3-amino-1-butanol dado el caso protegido en O produce este racemato, en la etapa (i) se usa frecuentemente el racemato de compuestos I-R y I-S.

25 Grupos protectores adecuados (es decir, significados adecuados de R¹ cuando este es distinto de hidrógeno) son alquilo C₁-C₄.

R¹, por lo tanto, representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y preferentemente representa hidrógeno o terc-butilo; en particular R¹, no obstante, representa hidrógeno, es decir, en la etapa (i) del procedimiento según la invención se usa particularmente una mezcla de enantiómeros de (R)- y (S)-3-amino-1-butanol.

30 En la etapa (i) se usa ácido (S)- o (R)-mandélico. Se elige el enantiómero de ácido mandélico preferentemente de modo que se forme en el medio de reacción usado en el compuesto I-R la sal con el producto de solubilidad más reducido de las sales teóricamente posibles en la etapa (i) (en particular con un producto de solubilidad más reducido que la sal del compuesto I-R con el enantiómero de ácido mandélico opuesto y, naturalmente, también que la sal del compuesto I-S con el enantiómero de ácido mandélico elegido). En la elección del disolvente preferente mencionado anteriormente se usa preferentemente ácido (S)-mandélico cuando en los compuestos I-R y I-S R¹ representa hidrógeno o bencilo dado el caso sustituido. Si R¹, por el contrario, representa alquilo C₁-C₄ y, en particular, representa terc-butilo, es preferente usar en la etapa (i) ácido (R)-mandélico.

35 El ácido (S)- o (R)-mandélico usado en la etapa (i) se usa preferentemente en una cantidad de 0,8 a 1,5 mol, de modo particularmente preferente de 0,8 a 1,2 mol, más preferentemente de 0,9 a 1,1 mol y aún más preferentemente de 1 a 1,1 mol, por ejemplo de 1 a 1,05 mol, con respecto a 1 mol del compuesto I-R que está contenido en la mezcla de enantiómeros usada en la etapa (i). En particular, se usa ácido (S)- o (R)-mandélico en cantidades aproximadamente equimolares con respecto a la cantidad de mezcla de enantiómeros en el compuesto I-R. "En cantidades aproximadamente equimolares" debe expresar, a este respecto, que la tolerancia de error que se produce, por ejemplo, con respecto a la exactitud de medición de la balanza y/o el grado de pureza del educto, esté comprendida en el término equimolaridad.

45 Si la mezcla de enantiómeros usada en la etapa (i) es el racemato de los compuestos I-R y I-S, se usa el ácido (S)- o (R)-mandélico en una cantidad de preferentemente 0,4 a 0,75 mol, de modo particularmente preferente de 0,4 a 0,6 mol, más preferentemente de 0,45 a 0,55 mol y aún más preferentemente de 0,5 a 0,55 mol, por ejemplo de 0,5 a 0,525 mol, con respecto a 1 mol del racemato. En particular se usa ácido (S)- o (R)-mandélico en una cantidad de aproximadamente 0,5 mol, con respecto a 1 mol de racemato. Con respecto al término "aproximadamente", nos remitimos a lo dicho con respecto al significado de "en cantidades aproximadamente equimolares".

50 El ácido diferente del ácido (S)- o (R)-mandélico usado en la etapa (i) se usa preferentemente en una cantidad de 0,8 a 1,5 mol, de modo particularmente preferente de 0,8 a 1,2 mol, más preferentemente de 0,9 a 1,1 mol y aún más preferentemente de 1 a 1,1 mol, por ejemplo de 1 a 1,05 mol, con respecto a 1 mol del compuesto I-S que está contenido en la mezcla de enantiómeros usada en la etapa (i). En particular, se usa este ácido en cantidades aproximadamente equimolares con respecto a la cantidad de mezcla de enantiómeros en el compuesto I-S. Con respecto a la expresión "en cantidades aproximadamente equimolares" nos remitimos a la realización anterior. Los

datos anteriores con respecto a la cantidad de ácido se refieren a ácidos monopróticos; en caso de ácidos bipróticos o tripróticos en los que su fuerza de acidez es tan grande que el segundo y el tercer protón también pueden protonar los grupos amino del producto de partida, sirven de forma correspondiente cantidades reducidas en un factor de 2 o de 3.

- 5 Si la mezcla de enantiómeros usada en la etapa (i) es el racemato de los compuestos I-R y I-S, se usa el ácido distinto del (S)- o (R)-mandélico en una cantidad de 0,4 a 0,75 mol, de modo particularmente preferente de 0,4 a 0,6 mol, más preferentemente de 0,45 a 0,55 mol y aún más preferentemente de 0,5 a 0,55 mol, por ejemplo de 0,5 a 0,525 mol, con respecto a 1 mol del racemato. En particular se usa este ácido en una cantidad de aproximadamente 0,5 mol, con respecto a 1 mol de racemato. Con respecto al término "aproximadamente" nos remitimos a lo dicho con respecto al significado de "en cantidades aproximadamente equimolares". También en el caso de ácidos bipróticos o tripróticos nos remitimos a lo dicho anteriormente.

La elección del ácido distinto del ácido (S)- o (R)-mandélico no está sometida a ninguna exigencia especial; no debe influir negativamente en la formación de sal entre el compuesto I-R y el ácido (S)- o (R)-mandélico usado; especialmente, este ácido no debe formar con el compuesto I-R una sal de adición de ácidos con un producto de solubilidad más reducido en el medio de reacción de la etapa (i) que la sal del ácido (S)- o (R)-mandélico usado con el compuesto I-R. El ácido tampoco debe actuar de forma oxidante. Además debe ser al menos parcialmente soluble en el medio de reacción de la etapa (i) y, naturalmente, poseer un valor de pK_s lo suficientemente alto como para poder protonar el compuesto I-S en las condiciones de reacción de la etapa (i). Además, debe formar con el compuesto I-S una sal lo más soluble posible en las condiciones de reacción de la etapa (i). El ácido no precisa ser quiral; los ácidos aquirales son al menos para el procedimiento según la invención, que sirve para la preparación de (R)-3-amino-1-butanol esencialmente enantioméricamente puro, totalmente suficientes y preferentes por motivos de costes y de disponibilidad. Los ácidos quirales, no obstante, son adecuados para ello; de modo que puede usarse por ejemplo el enantiómero opuesto al ácido (S)- o (R)-mandélico usado en la etapa (i). Si en la etapa (i) se usa el racemato de los compuestos I-R y I-S, puede usarse, por ejemplo, en la etapa (i), ácido mandélico totalmente racémico. El uso de ácidos quirales se ofrece por ejemplo cuando también debe obtenerse I-S esencialmente enantioméricamente puro.

Preferentemente, el ácido usado es un ácido monoprótico.

Los ácidos aquirales adecuados son, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como cloruro de hidrógeno (gaseoso), ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, o ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos con, preferentemente, 1 a 6 átomos de carbono tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valerianoico, ácido isovalerianoico y ácido caproico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido toluenosulfónico. También son adecuadas mezclas de los ácidos mencionados. Entre los mismos son preferentes ácidos monocarboxílicos alifáticos con 1 a 3 átomos de carbono, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido propiónico, así como mezclas de los mismos. Particularmente se usa ácido acético.

La etapa (i) se lleva a cabo preferentemente en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados son preferentemente aquellos en los que los productos de partida son solubles, pero, al menos en un intervalo de temperatura determinado, la sal del ácido (S)- o (R)-mandélico usado con el compuesto I-R no es soluble o es poco soluble, siendo en el mismo intervalo de temperatura la sal de adición de ácido del compuesto I-S aún lo suficientemente soluble. Se ha comprobado que son particularmente adecuados alcoholes C_1-C_4 , tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol y terc-butanol y mezclas de los mismos, que contienen dado el caso agua en una cantidad del 0,05 al 10 % en peso, preferentemente del 0,1 al 10 % en peso, de modo particularmente preferente del 0,1 al 5 % en peso, muy preferentemente del 0,1 al 1 % en peso y particularmente del 0,1 al 0,5 % en peso, con respecto al peso total de los alcoholes C_1-C_4 y el agua.

En el caso de que R^1 represente H, es preferente que los alcoholes contengan del 0,05 al 10 % en peso, de modo particularmente preferente del 0,1 al 10 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 5 % en peso, aún más preferentemente del 0,1 al 1 % en peso, particularmente del 0,1 al 0,5 % en peso y especialmente del 0,2 al 0,5 % en peso de agua, con respecto al peso total de los alcoholes C_1-C_4 y el agua.

50 Un disolvente particularmente preferente es isopropanol, que puede contener del 0,05 al 10 % en peso, preferentemente del 0,1 al 10 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 5 % en peso, aún más preferentemente del 0,1 al 1 % en peso, particularmente del 0,1 al 0,5 % en peso y especialmente del 0,2 al 0,5 % en peso de agua, con respecto al peso total de isopropanol y agua.

55 En el caso de que R^1 represente H, un disolvente particularmente preferente es isopropanol que contenga del 0,05 al 10 % en peso, preferentemente del 0,1 al 10 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 5 % en peso, aún más preferentemente del 0,1 al 1 % en peso, particularmente del 0,1 al 0,5 % en peso y especialmente del 0,2 al 0,5 % en peso de agua, con respecto al peso total de isopropanol y agua.

En el caso de que R¹ sea distinto de hidrógeno, los alcoholes también pueden estar esencialmente exentos de agua, es decir, contienen menos del 0,05 % en peso de agua, con respecto al peso total del alcohol y el agua.

La realización de la etapa (i) se lleva a cabo preferentemente de modo que la mezcla de enantiómeros esté presente en un disolvente adecuado y se añadan ácido (S)- o (R)-mandélico y el ácido distinto del mismo simultáneamente o uno después de otro, de una vez, en porciones o en continuo. Si se añaden ambos ácidos uno después de otro, el orden de sucesión de la adición, es decir, el que se añada en primer lugar el ácido (S)- o (R)-mandélico y después el ácido diferente del mismo o al revés es irrelevante. Preferentemente, no obstante, no se añaden ambos ácidos de una vez, sino en continuo o en porciones. La mezcla de enantiómeros se dispone preferentemente a temperatura ambiente; también es posible, no obstante, calentar el recipiente antes de la adición de los ácidos, por ejemplo a una temperatura > 25 °C hasta el punto de ebullición del disolvente, lo que de todas las maneras puede dificultar el control de la reacción cuando la formación de sal tiene lugar exotérmicamente. Por lo tanto, la mezcla de enantiómeros se dispone preferentemente a temperatura ambiente.

Mediante la mezcla de la mezcla de enantiómeros con el ácido (S)- o (R)-mandélico y el ácido distinto del mismo se producen las sales de adición de ácido de los compuestos I-R y I-S. En la elección del disolvente preferente mencionado anteriormente, la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto I-R y también la sal de adición de ácido del compuesto I-S, a temperatura ambiente, generalmente, no son totalmente solubles y precipitan, por lo tanto, con el transcurso de su producción. La sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto I-R debe separarse, por lo tanto, del precipitado y aislarse.

En la elección del disolvente preferente mencionado anteriormente se realiza la separación y el aislamiento de la sal del ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto I-R preferentemente mediante su precipitación y el aislamiento del precipitado. Debido a que, como se ha dicho, las sales de adición de ácidos de los compuestos I-R y I-S en los disolventes preferentes descritos anteriormente a temperatura ambiente (es decir, a la temperatura preferente de la etapa (i)), en general, no son solubles o no son totalmente solubles, estas se llevan en primer lugar a solución, lo que preferentemente se realiza mediante calentamiento a una temperatura de 30 °C hasta el punto de ebullición de la mezcla, de modo particularmente preferente de 50 °C hasta el punto de ebullición de la mezcla y, particularmente, hasta el punto de ebullición de la mezcla. A continuación, la solución se enfría. El enfriamiento no debe realizarse demasiado rápido, para que las distintas sales de adición de ácidos, que poseen productos de solubilidad diferentes, precipiten una después de otra y no simultáneamente. Con el enfriamiento precipita en primer lugar la sal de adición de ácidos con el producto de solubilidad más reducido en el disolvente usado. Esta es generalmente, al menos en caso de elección de los ácidos distintos del ácido (S)- o (R)-mandélico usado preferentes mencionados anteriormente y del disolvente preferente mencionado anteriormente, la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto I-R; esta se aísla después a partir de la mezcla. El aislamiento puede realizarse mediante procedimientos conocidos, tales como filtración, sedimentación o centrifugación. Cuando, no obstante, en primer lugar precipita la sal de adición de ácidos del compuesto I-S, se aísla esta lo más completamente posible y, a continuación, la solución se enfría de nuevo, hasta que precipita la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto I-R, que después se aísla. En caso de elección del disolvente S preferente descrito anteriormente y de los ácidos preferentes descritos anteriormente que se eligen de modo que el producto de solubilidad de su sal de adición de ácidos con el compuesto I-S en los disolventes preferentes sea superior al producto de solubilidad de la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto I-R, se precipita en primer lugar, no obstante, la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto I-R.

En una forma de realización preferente, la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto I-R aislada en la etapa (ii) se purifica a continuación una o más veces, por ejemplo una, dos o tres veces.

La purificación se realiza preferente mediante recristalización, recristalizando una vez o varias veces, por ejemplo una, dos o tres veces. Disolventes adecuados para la recristalización son los alcoholes C₁-C₄ mencionados anteriormente y mezclas de los mismos, así como sus mezclas con agua, por ejemplo con agua en una cantidad del 0,1 al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 al 5 % en peso, de modo particularmente preferente del 1 al 5 % en peso y especialmente del 1 al 3 % en peso, con respecto al peso total del alcohol y el agua. Un alcohol adecuado para la recristalización es también isopropanol y sus mezclas con agua, por ejemplo con agua en una cantidad del 0,1 al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 al 5 % en peso, de modo particularmente preferente del 1 al 5 % en peso y especialmente del 1 al 3 % en peso, con respecto al peso total de isopropanol y agua. Si se recristaliza más de una vez, pueden usarse para las distintas etapas de recristalización diferentes disolventes o mezclas de disolventes. De este modo se puede recristalizar una vez, por ejemplo, en un alcohol C₁-C₄, preferentemente en isopropanol y una vez en una mezcla de alcohol y agua, preferentemente una mezcla de isopropanol y agua con del 0,1 al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 al 5 % en peso, de modo particularmente preferente del 1 al 5 % en peso y especialmente del 1 al 3 % en peso, con respecto al peso total de isopropanol y agua.

La liberación del compuesto I-R a partir de su sal de ácido (S)- o (R)-mandélico en la etapa (iv) se realiza preferentemente mediante reacción de la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto I-R obtenida en la etapa (ii) o (iii) con una base en un disolvente adecuado.

Habitualmente se usa para ello una solución básica acuosa, por ejemplo NaOH acuoso o KOH acuoso, y se aísla la amina libre por destilación o por extracción en un disolvente orgánico, tal como dietiléter o metil-terc-butiléter. En el caso del (R)-3-amino-1-butanol (compuesto I-R, en el que R¹ representa H) este modo de procedimiento, sin

embargo, no es adecuado, debido a que el (R)-3-amino-1-butanol libre, por una parte, es totalmente miscible con agua, de modo que una extracción con disolventes orgánicos no sirve o solo funciona de modo muy incompleto y, por otra parte, el punto de ebullición de (R)-3-amino-1-butanol es superior al del agua, de modo que no puede separarse de los productos de reacción e impurezas restantes o solo puede hacerse con grandes costes.

5 En particular, en el caso de la sal de ácido mandélico de (R)-3-amino-1-butanol (esta es preferentemente la sal de ácido (S)-mandélico) el disolvente se elige de modo que, por una parte, los eductos, es decir, la sal de ácido mandélico de (R)-3-amino-1-butanol y la base, sean al menos parcialmente solubles en el mismo y, por otro parte, que el (R)-3-amino-1-butanol liberado pueda separarse del mismo fácilmente. "Parcialmente soluble" significa que al menos el 5 % en peso, preferentemente al menos el 10 % en peso de la sal usada y de la base usada es soluble en
10 el disolvente.

Según la invención, el disolvente se elige de modo que posea un punto de ebullición superior al del 3-amino-1-butanol en al menos 10 °C, preferentemente en al menos 20 °C, muy preferentemente en al menos 50 °C y particularmente en al menos 80 °C.

15 Los disolventes que cumplen las condiciones mencionadas anteriormente son, por ejemplo, aminas orgánicas (este término comprende en el marco de la presente invención también aminoalcoholes) con un punto de fusión de preferentemente como máximo 50 °C y un punto de ebullición de preferentemente al menos 180 °C, de modo particularmente preferente de al menos 200 °C, tales como dietanolamina y trietanolamina, di-, tri- y polietilenglicoles superiores, nitrobenzoceno y dimetilsulfóxido. Los disolventes que se usan según la invención son aminas orgánicas con un punto de fusión de preferentemente como máximo 50 °C y un punto de ebullición de preferentemente al
20 menos 180 °C, de modo particularmente preferente de al menos 200 °C, tales como dietanolamina y trietanolamina. Se usa especialmente trietanolamina.

Las bases adecuadas son al menos particularmente solubles en los disolventes mencionados y poseen una basicidad suficiente para liberar el (R)-3-amino-1-butanol de su sal de ácido mandélico. De forma correspondiente, las bases adecuadas tienen un valor de pK_a superior al del (R)-3-amino-1-butanol. Además, el producto formado en
25 la reacción de liberación a partir de la base (por ejemplo metanol en el uso de un metanolato) debería poder separarse del (R)-3-amino-1-butanol liberado fácilmente. Las bases que se usan según la invención son alcóxidos C_1-C_4 de metales alcalinos, tales como metanolato de sodio, metanolato de potasio, etanolato de sodio, etanolato de potasio, propanolato de sodio, propanolato de potasio, isopropanolato de sodio, isopropanolato de potasio, n-butanolato de sodio, n-butanolato de potasio, terc-butanolato de sodio, y terc-butanolato de potasio. Las bases preferentes son alcóxidos C_1-C_3 de metales alcalinos, tales como metanolato de sodio, metanolato de potasio, etanolato de sodio, etanolato de potasio, propanolato de sodio, propanolato de potasio, isopropanolato de sodio e isopropanolato de potasio. Las bases muy preferentes son alcóxidos C_1-C_2 de metales alcalinos, tales como metanolato de sodio, metanolato de potasio, etanolato de sodio y etanolato de potasio. En particular, se usan metanolato de sodio o etanolato de sodio y especialmente metanolato de sodio.

35 La base se usa preferentemente en cantidades al menos equimolares con respecto a la sal de ácido mandélico de (R)-3-amino-1-butanol, de modo particularmente preferente en una cantidad de 1 a 2 mol, más preferentemente de 1 a 1,5 mol, aún más preferentemente de 1 a 1,3 mol y particularmente de 1 a 1,1 mol, con respecto a 1 mol de sal de ácido mandélico de (R)-3-amino-1-butanol.

40 Preferentemente, se opera en la etapa (iv) de modo que la sal de adición de ácido esté presente en el disolvente, dado el caso se calienta y se añade la base. De modo alternativo, la sal de adición de ácido puede estar presente en el disolvente, se puede añadir la base y solo después, dado el caso, calentarse. El calentamiento se realiza preferentemente a una temperatura de 30 a 100 °C, de modo particularmente preferente de 50 a 100 °C y particularmente de 70 a 90 °C. A continuación se separa el (R)-3-amino-1-butanol liberado de la mezcla de reacción, lo que preferentemente se realiza mediante destilación (fraccionada), preferentemente a presión reducida.

45 Este modo de proceder también es adecuado para los compuestos I-R en los que R^1 no representa H; a este respecto también es posible, no obstante, usar como disolvente agua y una base hidrosoluble, tal como hidróxido de potasio o de sodio. Los compuestos I-R en los que R^1 no representa H, son esencialmente no miscibles con agua, pueden aislarse, por ejemplo, mediante extracción en un disolvente orgánico, que a su vez es esencialmente no miscible con agua, y eliminación posterior del disolvente orgánico, por ejemplo mediante destilación, dado el caso a
50 presión reducida. Los disolventes orgánicos adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, tales como pentano, hexano, heptano y octano, hidrocarburos cicloalifáticos, tales como ciclohexano y ciclooctano, cloroalcanos, tales como diclorometano, cloroformo, tetraclorocarbono, di- y tricloroetano, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y los xilenos, éteres alifáticos, tales como dietiléter, dipropiléter, dibutiléter, metilisobutiléter y metil-terc-butiléter, y ésteres de ácido carboxílico, tales como acetato de etilo, acetato de propilo, propionato de etilo y propionato de propilo. Entre los mismos son preferentes los éteres alifáticos mencionados y particularmente dietiléter.

El compuesto I-R se desprotege a continuación en caso deseado y en caso necesario, es decir, en el caso en el que R^1 no representa hidrógeno, para dar (R)-3-amino-1-butanol.

Para ello pueden usarse los reactivos de desprotección habituales para los grupos de protección correspondientes. De este modo puede eliminarse un grupo de protección metilo ($R^1 = CH_3$) mediante reacción con HCl, HBr, HI, $Si(CH_3)_3I$ o BBr_3 ; los restos alquilo superiores ($R^1 =$ alquilo C_2-C_4) pueden eliminarse por medio de ácido trifluoroacético anhidro o HBr.

- 5 El (R)-3-amino-1-butanol obtenido, finalmente, puede purificarse adicionalmente, si se desea, lo que puede realizarse, por ejemplo, mediante destilación o extracción.

Una forma de realización particularmente preferente de la invención se refiere a un procedimiento para la separación de una mezcla de enantiómeros de (R)- y (S)-3-amino-1-butanol que comprende las etapas siguientes:

- 10 (i) hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros de (R)- y (S)-3-amino-1-butanol con ácido (S)-mandélico y un ácido distinto del ácido (S)-mandélico;
- (ii) separar y aislar la sal de ácido (S)-mandélico de (R)-3-amino-1-butanol formada en la etapa (i);
- (iii) dado el caso purificar la sal de ácido (S)-mandélico de (R)-3-amino-1-butanol aislada en la etapa (ii);
- (iv) liberar (R)-3-amino-1-butanol a partir de su sal de ácido (S)-mandélico; y
- (v) si se desea, liberar (S)-3-amino-1-butanol.

- 15 Una forma de realización particularmente preferente de la invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de (R)-3-amino-1-butanol esencialmente enantioméricamente puro que comprende las etapas siguientes:

- (i) hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros de (R)- y (S)-3-amino-1-butanol con ácido (S)-mandélico y un ácido distinto del ácido (S)-mandélico;
- 20 (ii) separar y aislar la sal de ácido (S)-mandélico de (R)-3-amino-1-butanol formada en la etapa (i);
- (iii) dado el caso purificar la sal de ácido (S)-mandélico de (R)-3-amino-1-butanol aislada en la etapa (ii); y
- (iv) liberar (R)-3-amino-1-butanol a partir de su sal de ácido (S)-mandélico.

- 25 Con respecto a ácidos distintos del ácido (S)-mandélico adecuados y preferentes, a las cantidades de ácido (S)-mandélico y del ácido distinto del mismo usadas en la etapa (i), a los disolventes y reactivos usados en las etapas individuales, tales como, por ejemplo, bases, y a otras condiciones de reacción y medidas de procedimiento adecuadas y preferentes se hace referencia a las realizaciones anteriores.

Una forma de realización especial de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (R)-3-amino-1-butanol que comprende las etapas siguientes:

- 30 (a) hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros de (R)- y (S)-3-amino-1-butanol con ácido (S)-mandélico y ácido acético en isopropanol como disolvente, que contiene del 0,1 al 1 % en peso de agua, con respecto al peso total de isopropanol y agua, usándose ácido (S)-mandélico en una cantidad de 0,1 a 1,1 mol, con respecto a 1 mol de (R)-3-amino-1-butanol contenido en la mezcla de enantiómeros, y usándose ácido acético en una cantidad de 0,1 a 1,1 mol, con respecto a 1 mol de (R)-3-amino-1-butanol contenido en la mezcla de enantiómeros;
- 35 (b) calentar la mezcla obtenida en la etapa (a) hasta que se hayan disuelto las sales de adición de ácidos formadas y precipitadas en la etapa (a);
- (c) enfriar la solución obtenida en la etapa (b) hasta que se forme un precipitado;
- (d) separar y aislar el precipitado formado en la etapa (c);
- (e) recrystalizar una o varias veces el precipitado aislado en la etapa (d) en isopropanol y/o isopropanol que contenga del 0,1 al 5 % de agua, con respecto al peso total de isopropanol y agua;
- 40 (f) hacer reaccionar la sal de ácido (S)-mandélico de (R)-3-amino-1-butanol obtenida en la etapa (e) con un alcóxido C_1-C_4 de metal alcalino, preferentemente con metanolato de sodio o etanolato de sodio y especialmente con metanolato de sodio, en una amina orgánica con un punto de fusión de como máximo 50 °C y un punto de ebullición de al menos 180 °C, preferentemente en dietanolamina o, en particular, en trietanolamina, a una temperatura de 50 a 100 °C;
- 45 (g) separar por destilación el (R)-3-amino-1-butanol liberado en la etapa (f); y
- (h) dado el caso purificar adicional el (R)-3-amino-1-butanol obtenido en la etapa (g).

La purificación de la etapa (h) puede realizarse, preferente, como se ha descrito anteriormente, por destilación o por extracción.

Si se obtiene también (S)-3-amino-1-butanol mediante el procedimiento según la invención, se aísla en la etapa (ii) la sal de adición de ácidos del compuesto I-S. Esto se realiza por ejemplo, tal como se ha indicado ya, mediante enfriamiento adicional de la solución, de la que ya se ha aislado la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto I-R, hasta que precipite la sal de adición de ácidos del compuesto I-S. Esta puede aislarse, tal como se describe para el ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto I-R, por ejemplo por filtración, sedimentación o centrifugación, y a continuación se purifica adicionalmente de un modo análogo, por ejemplo recristalizando una o varias veces. La liberación del compuesto I-S a partir de su sal de adición de ácidos y la eventual desprotección para dar el (S)-3-amino-1-butanol enriquecido puede realizarse de un modo análogo a la liberación y eventual desprotección descritas anteriormente con obtención de (R)-3-amino-1-butanol.

Para obtener (S)-3-amino-1-butanol con una pureza enantiomérica particularmente alta, es preferente usar en la etapa (i) como ácido diferente del ácido (S)- o (R)-mandélico el enantiómero opuesto de este ácido mandélico usado.

El 3-amino-1-butanol racémico está comercialmente disponible o puede obtenerse según procedimientos conocidos de la literatura, tales como, por ejemplo, los que se describen en Chemical Abstracts 1949, 6199 o en J. Am. Chem. Soc. 1957, 79(14), 3839-3846.

Los ácidos (S)- y (R)-mandélico también pueden obtenerse comercialmente.

El 3-amino-1-butanol protegido en O se obtiene mediante procedimientos habituales de introducción de grupos de protección, por ejemplo mediante reacción de 3-amino-1-butanol protegido en N con un halogenuro de R^1 (R^1 es distinto de H), tal como yoduro de metilo o cloruro de terc-butilo, y la eliminación posterior del grupo de protección N. Como grupo de protección N adecuado se proporciona por ejemplo Boc, que después de introducir el grupo de protección O se puede eliminar de nuevo fácil y selectivamente, por ejemplo mediante hidrólisis ácida.

El uso de grupos de protección de O, no obstante, no es necesario para el procedimiento de separación según la invención, de modo que preferentemente puede partirse de mezclas de enantiómeros de 3-amino-1-butanol y, particularmente, de 3-amino-1-butanol racémico.

Otro objeto de la invención es la sal de ácido (S)-mandélico del compuesto I-R en el que R^1 representa H. Preferentemente, esta sal de ácido (S)-mandélico según la invención presenta una pureza enantiomérica de al menos el 98 % de ee, de modo particularmente preferente de al menos el 99 % de ee, más preferentemente de al menos el 99,5 % de ee, aún más preferentemente de al menos el 99,6 % de ee y particularmente de al menos el 99,8 % de ee.

Otro objeto de la invención es la sal de ácido (R)-mandélico del compuesto I-S en el que R^1 representa alquilo C_1 - C_4 y particularmente terc-butilo. Preferentemente, esta sal de ácido (R)-mandélico según la invención presenta una pureza enantiomérica de al menos el 98 % de ee, de modo particularmente preferente de al menos el 99 % de ee, más preferentemente de al menos el 99,5 % de ee, aún más preferentemente de al menos el 99,6 % de ee y particularmente de al menos el 99,8 % de ee.

Mediante el procedimiento según la invención se obtiene (R)-3-amino-1-butanol con una pureza enantiomérica de al menos el 98 % de ee, de modo particularmente preferente de al menos el 99 % de ee, más preferentemente de al menos el 99,5 % de ee, aún más preferentemente de al menos el 99,6 % de ee y particularmente de al menos el 99,8 % de ee y una pureza química preferentemente de al menos el 98 %, de modo particularmente preferente de al menos 99 % y particularmente de al menos el 99,5 % con un rendimiento total satisfactorio en menos etapas de reacción sencillas que no precisan reactantes complejos ni ninguna técnica de grupos de protección. Si se desea, se obtiene también el enantiómero S correspondiente con una pureza química y una pureza enantioméricas buenas.

El exceso enantiomérico puede determinarse por medio de procedimientos habituales, por ejemplo mediante determinación del valor de rotación óptico o mediante cromatografía en una fase quiral, por ejemplo mediante HPLC o cromatografía de gases en columnas quirales.

La invención se ilustra ahora mediante los ejemplos no limitantes siguientes.

Ejemplos

1. Separación de enantiómeros de 3-amino-1-butanol racémico

1.1 Preparación de la sal de ácido (S)-mandélico de (R)-3-amino-1-butanol

A una mezcla de 3-amino-1-butanol racémico (638 g, 7,16 mol), isopropanol (4,3 l) y agua (8,6 ml) se añadieron con agitación uno tras otro ácido (S)-mandélico (544 g, 3,58 mol) y ácido acético (214,8 g, 3,58 mol). La mezcla de reacción se calentó a ebullición hasta que las sales precipitadas se disolvieron completamente. Esto se dejó enfriar con agitación a 20 °C, iniciándose a 42 °C una formación de precipitado. Los cristales precipitados se filtraron con succión y se lavaron con isopropanol (200 ml). Después de secar al aire se obtuvieron 822 g (47,5 % con respecto al

racemato usado; 95 % con respecto al (R)-3-amino-1-butanol presente en el racemato) de sal de ácido (S)-mandélico de (R)-3-amino-1-butanol con una pureza óptica de 88,4 % de ee en la amina unida.

5 La sal de ácido (S)-mandélico de (R)-3-amino-1-butanol obtenida se suspendió en isopropanol (3 l) y la mezcla se calentó hasta ebullición. La solución transparente obtenida se enfrió con agitación a 20 °C. La sal precipitada a este respecto se filtró con succión, se lavó con isopropanol (100 ml) y se secó al aire. Se obtuvieron 590 g de sal de ácido (S)-mandélico de (R)-3-amino-1-butanol con una pureza óptica del 98,5 % de ee en la amina unida.

10 La sal de ácido (S)-mandélico de (R)-3-amino-1-butanol obtenida a partir de esta cristalización se suspendió en isopropanol (2,4 l) y agua (35 ml) y la mezcla se calentó hasta ebullición. La solución transparente obtenida se enfrió con agitación a 20 °C. La sal precipitada a este respecto se filtró con succión, se lavó con isopropanol (100 ml) y se secó en un armario de secado al vacío. Se obtuvieron 556 g (rendimiento total: 32,2 % con respecto al racemato usado) de sal de ácido (S)-mandélico de (R)-3-amino-1-butanol con una pureza óptica del 99,6 % de ee en la amina unida.

RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ = 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H); 1,75 (mc, 1H); 1,90 (mc, 1 H); 3,45 (mc, 1 H); 1,65-1,80 (m, 2H); 5,00 (s, 1 H); 7,35-7,50 (m, 5H).

15 Punto de fusión: 133-135 °C

Valor de rotación: [α]_D = 77,4° (c = 3,0 en H₂O)

1.2 Liberación de (R)-3-amino-1-butanol de su sal de ácido (S)-mandélico

20 La sal de ácido (S)-mandélico de (R)-3-amino-1-butanol (372 g, 1,54 mol) obtenida en el ejemplo 1.1 se suspendió en trietanolamina (1 l) a 80 °C y se añadió a la masa pastosa metanolato de sodio (277,6 g, 1,54 mol; al 30 % en metanol), produciéndose con ello una solución transparente. Esta se calentó a 100 °C y se practicó el vacío. Se aplicó por etapas una presión de 750, 500, 250, 100, 50 y finalmente de 20 hPa. A través de un puente de Claisen dispuesto (sin retorno, sin columna) pasó a una temperatura de cabeza de 50 a 60 °C un destilado transparente, que era predominantemente metanol. Después se redujo la presión adicionalmente a 5 hPa y pasó a una temperatura de cabeza de 76 °C (R)-3-amino-1-butanol destilado. El producto se destiló una vez más en el vacío de una trompa de chorro de agua, pasando (R)-3-amino-1-butanol a 93 °C y 26 hPa. Se obtuvieron 125 g (91 % d. t.) de (R)-3-amino-1-butanol como líquido incoloro con una pureza óptica del 99,6 % de ee.

30 La pureza óptica de (R)-3-amino-1-butanol se determinó mediante CG. Para ello se disolvieron (R)-3-amino-1-butanol (200 mg) y trietilamina (300 mg) en dietiléter (15 ml) y se añadió anhídrido de ácido trifluoroacético (0,6 ml). Después de 30 minutos de agitación se añadió solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se agitó durante 15 minutos adicionales. A continuación se dejó la mezcla en reposo, hasta que se hubieron formado dos fases, y se analizó una muestra de la fase transparente superior por CG.

Columna: Hydrodex-TBDAC, 25 m x 0,25 mm, Macherey & Nagel

Temperatura de entrada: 250 °C

Temperatura del detector: 250 °C

35 Volumen de inyección: 0,5 µl

Modo: dividido

Relación de división: 100:1

Gas portador: He

Flujo: 0,8 ml/min (flujo constante)

40 Programa:

Temperatura inicial: 135 °C

Tiempo inicial: 10 min

Velocidad: 5 °C/min.

Temperatura final: 170 °C

45 Tiempo final: 35 min

Tiempos de retención:

Enantiómero R:	17,68 min (N-trifluoroacilado)
	21,23 min (N,O-bis-trifluoroacilado)
Enantiómero S:	18,24 min (N-trifluoroacilado)
	20,11 min (N,O-bis-trifluoroacilado)

5 2. Separación de enantiómeros de 1-benciloxi-3-butilamina

2.1 Preparación de la sal de ácido (S)-mandélico de (R)-1-benciloxi-3-butilamina

Se dispusieron ácido (S)-mandélico (8,5 g, 56 mmol) y ácido acético (3,4 g, 56 mmol) en 65 ml de isopropanol a temperatura ambiente y se añadió con agitación 1-benciloxi-3-butilamina racémica (20 g, 112 mmol). A este respecto, se produjo un aumento de la temperatura de aproximadamente 40 °C. La mezcla de reacción se calentó a ebullición hasta que las sales precipitadas se disolvieron completamente. Después se dejó enfriar durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron con succión y se lavaron con isopropanol frío (20 ml). Después de secar al vacío se obtuvieron 6,4 g (17,3 % con respecto al racemato usado; 34,6 % con respecto al (R)-1-benciloxi-3-butilamina presente en el racemato) de sal de ácido (S)-mandélico de (R)-1-benciloxi-3-butilamina con una pureza óptica del 48,4 % de ee en la amina unida.

La sal de ácido (S)-mandélico de (R)-1-benciloxi-3-butilamina obtenida se recrystalizó tres veces en isopropanol (30, 20 y 15 ml). Se obtuvieron 1,8 g de sal de ácido (S)-mandélico de (R)-1-benciloxi-3-butilamina con una pureza óptica del 99 % de ee en la amina unida.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ = 1,25 (d, J = 7 Hz, 3H); 1,75 (mc, 1 H); 1,90 (mc, 1 H); 3,45 (mc, 1 H); 3,70 (m, 2H); 4,55 y 4,60 (sistema AB, J_{AB} = 12 Hz, 2H); 5,00 (s, 1 H); 7,35-7,50 (m, 10H).

Punto de fusión: 128-130 °C

2.2 Liberación de (R)-1-benciloxi-3-butilamina a partir de su sal de ácido (S)-mandélico

La sal de ácido (S)-mandélico de (R)-1-benciloxi-3-butilamina obtenida en el ejemplo 2.1 se dispuso en agua (10 ml) y se añadió NaOH al 50 % hasta obtener un pH de 13. Se extrajo con dietiléter (2 x 50 ml), se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente al vacío de una bomba de aceite. Se obtuvieron 0,8 g (9 % con respecto al racemato usado en el ejemplo 2.1) de (R)-1-benciloxi-3-butilamina como un aceite incoloro con una pureza óptica del 99 % de ee.

3. Separación de enantiómeros de 1-terc-butoxi-3-butilamina

3.1 Preparación de la sal de ácido (S)-mandélico de (R)-1-terc-butoxi-3-butilamina

Se dispusieron ácido (R)-mandélico (15,2 g, 0,1 mmol) y ácido acético (6,0 g, 0,1 mmol) en 150 ml de isopropanol a temperatura ambiente y se añadió con agitación 1-terc-butoxi-3-butilamina racémica (29 g, 0,2 mmol). A este respecto, se produjo un aumento de la temperatura de aproximadamente 50 °C. La mezcla de reacción se calentó a ebullición hasta que las sales precipitadas se disolvieron completamente. Después se dejó enfriar durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron con succión y se lavaron con isopropanol frío (20 ml). Después de secar al vacío se obtuvieron 20 g (33,7 % con respecto al racemato usado; 67,3 % con respecto al (R)-1-terc-butoxi-3-butilamina presente en el racemato) de sal de ácido (R)-mandélico de (R)-1-terc-butoxi-3-butilamina con una pureza óptica del 70 % de ee en la amina unida.

La sal de ácido (R)-mandélico de (R)-1-terc-butoxi-3-butilamina obtenida se recrystalizó dos veces en isopropanol (en cada caso 100 ml). Se obtuvieron 12 g de sal de ácido (R)-mandélico de (R)-1-terc-butoxi-3-butilamina con una pureza óptica del 99,2 % de ee en la amina unida.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ = 1,25 (s, 9H); 1,35 (d, J = 7 Hz, 3H); 1,75 (mc, 1 H); 1,90 (mc, 1 H); 3,50 (sext, J = 7Hz, 1 H); 3,65 (mc, 2H); 5,00 (s, 1 H); 7,35-7,50 (m, 5H).

Punto de fusión: 178 °C

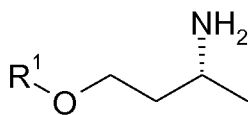
3.2 Liberación de (R)-1-terc-butoxi-3-butilamina a partir de su sal de ácido (R)-mandélico

La sal de ácido (R)-mandélico de (R)-1-terc-butoxi-3-butilamina obtenida en el ejemplo 3.1 se dispuso en agua (50 ml) y se añadió NaOH al 50 % hasta obtener un pH de 13. Se extrajo con dietiléter (2 x 50 ml), se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente al vacío de una trompa de chorro de agua. Se obtuvieron 5,5 g (19 % con respecto al racemato usado en el ejemplo 3.1) de (R)-1-terc-butoxi-3-butilamina como un aceite incoloro con una pureza óptica del 99,2 % de ee.

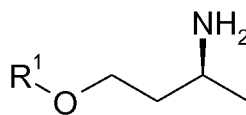
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la separación de una mezcla de enantiómeros de (R)- y (S)-3-amino-1-butanol dado el caso protegidos en el átomo de oxígeno, que comprende las etapas siguientes:

(i) hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros de los compuestos de las fórmulas I-R y I-S



I-R



I-S

5

en las que R¹ representa hidrógeno o un grupo de protección que está seleccionado entre alquilo C₁-C₄, con ácido (S)- o (R)-mandélico y un ácido diferente del ácido (S)- o (R)-mandélico usado;

(ii) separar y aislar la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto de la fórmula I-R formado en la etapa (i);

(iii) dado el caso purificar la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto de la fórmula I-R aislado en la etapa (ii);

10

(iv) liberar el compuesto de la fórmula I-R a partir de su sal de ácido (S)- o (R)-mandélico y si se desea desproteger el compuesto de la fórmula I-R en la que R¹ es distinto de hidrógeno, obteniendo (R)-3-amino-1-butanol; y

15

(v) si se desea, liberar el compuesto de la fórmula I-S enriquecido y, si se desea, desproteger el compuesto de la fórmula I-S en la que R¹ es distinto de hidrógeno, obteniendo (S)-3-amino-1-butanol enriquecido,

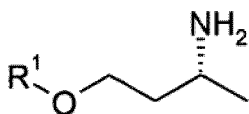
realizándose la liberación del compuesto de la fórmula I-R a partir de su sal de ácido (S)- o (R)-mandélico en la etapa (iv) haciendo reaccionar la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto de la fórmula I-R obtenida en la etapa (ii) o (iii) con una base que esté seleccionada entre alcóxidos C₁-C₄ de metales alcalinos, en un disolvente que posea un punto de ebullición al menos 10 °C superior al del 3-amino-1-butanol y que esté seleccionado entre aminas orgánicas con un punto de fusión de como máximo 50 °C y un punto de ebullición de al menos 180 °C.

20

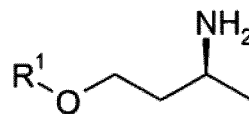
2. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de (R)-3-amino-1-butanol con una pureza enantiomérica de al menos el 95 % de ee, que dado el caso porta un grupo de protección en el átomo de oxígeno, que comprende las etapas siguientes:

25

(i) hacer reaccionar una mezcla de enantiómeros de los compuestos de la fórmula I-R y I-S



I-R



I-S

en las que R¹ representa hidrógeno o un grupo de protección que está seleccionado entre alquilo C₁-C₄, con ácido (S)- o (R)-mandélico y un ácido diferente del ácido (S)- o (R)-mandélico usado;

(ii) separar y aislar la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico formada en la etapa (i) del compuesto de la fórmula I-R;

(iii) dado el caso purificar la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto de la fórmula I-R aislado en la etapa (ii); y

30

(iv) liberar el compuesto de la fórmula I-R a partir de su sal de ácido (S)- o (R)-mandélico y si se desea desproteger el compuesto de la fórmula I-R en la que R¹ es distinto de hidrógeno, obteniendo (R)-3-amino-1-butanol,

realizándose la liberación del compuesto de la fórmula I-R a partir de su sal de ácido (S)- o (R)-mandélico en la etapa (iv) mediante reacción de la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto de la fórmula I-R obtenida en

35

la etapa (ii) o (iii) con una base que esté seleccionada entre alcóxidos C₁-C₄ de metales alcalinos, en un disolvente que posea un punto de ebullición al menos 10 °C superior al del 3-amino-1-butanol y que esté seleccionado entre aminas orgánicas con un punto de fusión de como máximo 50 °C y un punto de ebullición de al menos 180 °C.

- 5 **3.** Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ representa hidrógeno.
- 4.** Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (i) se usa ácido (S)-mandélico, en la etapa (ii) se separa y se aísla la sal de ácido (S)-mandélico del compuesto I-R, en la etapa (iii) dado el caso se purifica la sal de ácido (S)-mandélico del compuesto I-R y en la etapa (iv) se libera el compuesto I-R de su sal de ácido (S)-mandélico.
- 10 **5.** Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (i) se usa ácido (S)- o (R)-mandélico en una cantidad de 0,8 a 1,2 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de la fórmula I-R contenido en la mezcla de enantiómeros.
- 6.** Procedimiento según la reivindicación 5, en el que se usa ácido (S)- o (R)-mandélico en una cantidad de 1 a 1,05 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de la fórmula I-R.
- 15 **7.** Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa (i) se usa el ácido diferente al ácido (S)- o (R)-mandélico usado en una cantidad de 0,8 a 1,2 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de la fórmula I-S contenido en la mezcla de enantiómeros.
- 8.** Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el ácido distinto del ácido (S)- o (R)-mandélico usado se usa en una cantidad de 1 a 1,05 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de la fórmula I-S.
- 20 **9.** Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido distinto del ácido (S)- o (R)-mandélico es aquiral.
- 10.** Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el ácido distinto del ácido (S)- o (R)-mandélico es ácido acético.
- 25 **11.** Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (i) se lleva a cabo en al menos un alcohol C₁-C₄, que dado el caso contiene agua en una cantidad del 0,1 al 10 % en peso, con respecto al peso total del al menos un alcohol C₁-C₄ y agua, como disolvente.
- 12.** Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la etapa (i), en el caso de que R¹ represente hidrógeno, se lleva a cabo en isopropanol, que contiene del 0,1 al 10 % en peso, preferentemente del 0,1 al 5 % en peso de agua, con respecto al peso total de isopropanol y agua, como disolvente.
- 30 **13.** Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la separación y aislamiento de la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto de la fórmula I-R se realiza mediante la precipitación de la sal de ácido (S)- o (R)-mandélico del compuesto de la fórmula I-R y el aislamiento del precipitado.
- 14.** Sal de ácido (S)-mandélico del compuesto I-R según la definición de una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ representa H.
- 35 **15.** Sal de ácido (R)-mandélico del compuesto I-S según la definición de una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ representa alquilo C₁-C₄ y preferentemente representa terc-butilo.