

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 963**

51 Int. Cl.:

C07C 227/40 (2006.01)

C07C 229/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2008** **E 08874706 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 2298730**

54 Título: **Método de producción de un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo purificado**

30 Prioridad:

19.06.2008 JP 2008160314

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

07.09.2015

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)
27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

**MURAKAMI, KAZUO;
TAKEDA, MASAHIRO y
KATO, HIROFUMI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 544 963 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

Método de producción de un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo purificado

5

Campo técnico

La presente invención se relaciona con un método de producción de un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo purificado.

10

Técnica anterior

El ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico, que es un compuesto representativo de compuestos de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activos, es útil como tratamiento de la esofagitis de reflujo o como antiespasmódico.

15

Con respecto a un método de producción de un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 119-125, JP N° Sho-45-16692B y WO2007/066828 divulgan un método de reacción de un compuesto de 4-(fenil sustituido)pirrolidin-2-ona con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.

20

Con respecto a un método de producción de un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo purificado a partir del compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto resultante, JP N° Sho-45-16692B divulga un método de contacto de una solución acuosa que contiene un clorhidrato de un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto con una resina de intercambio iónico y de concentración de la solución resultante, y de recristalización del cristal resultante con agua-alcohol.

25

Divulgación de la invención

30

La presente invención proporciona:

(1) un método de producción de un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo purificado que se caracteriza por comprender una etapa en la que se pone en contacto un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto con un ácido orgánico en presencia de agua;

35

(2) el método según (1), donde el ácido orgánico es un ácido carboxílico;

(3) el método según (2), donde el ácido carboxílico es ácido acético;

(4) el método según cualquiera de (1) a (3), donde la cantidad de agua usada es de 1 a 10 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto;

40

(5) el método según cualquiera de (1) a (4), donde la cantidad del ácido orgánico usada es de 0,01 a 2 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto;

45

(6) el método según cualquiera de (1) a (5), donde la pureza óptica del compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto es del 90% e.e. o más;

(7) el método según cualquiera de (1) a (6), que comprende una etapa en la que se pone en contacto el compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto con una solución acuosa del ácido orgánico; y

50

(8) el método según cualquiera de (1) a (7), donde el compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo es ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico o ácido (S)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico.

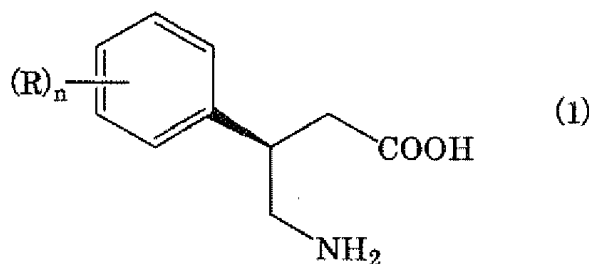
Mejores modos de realización de la invención

55

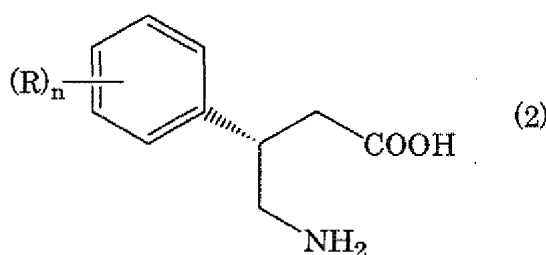
La presente invención es un método de producción de un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo purificado, que se caracteriza por que comprende una etapa en la que se pone en contacto un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto con un ácido orgánico en presencia de agua.

60

El compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo incluye un compuesto representado por la fórmula (1):



5 (donde R representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 20, un grupo alcoxi que tiene un número de carbonos de 1 a 20, un grupo haloalquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 20 o un grupo cicloalquiloxi que tiene un número de carbonos de 3 a 8, y n representa un número entero de 1 a 3; cuando n es 2 ó 3, los R pueden ser iguales o diferentes entre sí, y dos R pueden formar juntos un grupo alquilendioxi que tiene un número de carbonos de 1 a 5), y un compuesto representado por la fórmula (2):



10 (donde R y n tienen los mismos significados que los antes descritos).

15 El átomo de halógeno incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, preferiblemente un átomo de cloro y un átomo de bromo y más preferiblemente un átomo de cloro.

20 El grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 20 incluye grupos alquilo lineales o ramificados que tienen un número de carbonos de 1 a 20, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo decilo, un grupo nonilo, un grupo undecilo y un grupo dodecilo, preferiblemente grupos alquilo que tienen un número de carbonos de 1 a 6, y más preferiblemente un grupo metilo y un grupo etilo.

25 El grupo alcoxi que tiene un número de carbonos de 1 a 20 incluye grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen un número de carbonos de 1 a 20, tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo hexiloxi, un grupo heptiloxi, un grupo octiloxi, un grupo deciloxi, un grupo noniloxi, un grupo undeciloxi y un grupo dodeciloxi, preferiblemente grupos alcoxi que tienen un número de carbonos de 1 a 6, y más preferiblemente un grupo metoxi.

30 El grupo haloalquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 20 incluye grupos obtenidos substituyendo al menos un átomo de hidrógeno del grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 20 con el átomo de halógeno. Como ejemplos específicos, se incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 1-fluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 1-fluorobutilo, un grupo 1-fluoropentilo, un grupo 1-fluorohexilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2,2-dicloroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 1-cloropropilo, un grupo 1-clorobutilo, un grupo 1-cloropentilo, un grupo 1-clorohexilo, un grupo bromometilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 1-bromopropilo, un grupo yodometilo, un grupo 1-yodoetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo 1-yodopropilo y similares, y preferiblemente un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo y un grupo trifluorometilo.

35 El grupo cicloalquiloxi que tiene un número de carbonos de 3 a 8 incluye un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi y similares, preferiblemente grupos cicloalquiloxi que tienen de 3 a 6, y más preferiblemente un grupo ciclopentiloxi.

40 El grupo alquilendioxi que tiene un número de carbonos de 1 a 5 que estará formado por dos R conjuntamente incluye grupos alquilendioxi lineales o ramificados que tienen un número de carbonos de 1 a 5, tales como un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi y un grupo tetrametilendioxi, más preferiblemente grupos alquilendioxi que tienen un número de carbonos de 1 a 2, y preferiblemente un grupo metilendioxi o un grupo etilendioxi.

45 El compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil substituido)butanoico ópticamente activo es preferiblemente un compuesto representado por la fórmula (1) o la fórmula (2) donde n es 1, y preferiblemente un compuesto representado por la

fórmula (1) o la fórmula (2) donde n es 1 y R se une a la posición 4.

El compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo es preferiblemente un compuesto representado por la fórmula (1) donde R es un átomo de halógeno y n es 1, y más preferiblemente un compuesto representado por la fórmula (1) donde R es un átomo de halógeno unido a la posición 4 y n es 1.

El compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo es preferiblemente ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico y ácido (S)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico, y en particular preferiblemente ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico.

El compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto puede ser una mezcla de dos isómeros ópticos, que contiene mayor proporción de un isómero óptico que del otro isómero óptico. La pureza óptica del compuesto es preferiblemente del 90% e.e. o más.

El ácido orgánico incluye ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico y ácido cítrico, y preferiblemente ácido acético, ya que éste es de fácil adquisición y barato.

La cantidad del ácido orgánico usada es normalmente de 0,01 a 2 partes en peso, preferiblemente de 0,01 a 1 parte en peso, más preferiblemente de 0,02 a 0,5 partes en peso y en particular preferiblemente de 0,02 a 0,3 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto.

La cantidad de agua usada es normalmente de 1 a 10 partes en peso, preferiblemente de 3 a 8 partes en peso y más preferiblemente de 4 a 6 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto.

El orden del contacto del compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto con el ácido orgánico y el agua no está limitado. Además, se puede mezclar preliminarmente el ácido orgánico con agua para preparar una solución acuosa del ácido orgánico, y se puede poner en contacto la solución acuosa del ácido orgánico con el compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto.

La temperatura de contacto es normalmente de 0 a 100°C, preferiblemente de 10 a 90°C y más preferiblemente de 20 a 80°C. El tiempo de contacto es normalmente de 10 minutos a 24 horas.

Tras el contacto, se obtiene un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo purificado, por ejemplo, filtrando la mezcla resultante. La temperatura de filtración es normalmente de 0 a 100°C y preferiblemente de 0 a 30°C.

Se obtiene así el compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo purificado que tiene una pureza óptica superior a la del compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto usado.

Se puede producir el compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto por un método conocido descrito en J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 119-125, Publicación de Patente Examinada Japonesa N° 45-16692, WO2007/066828 o similares.

Ejemplos

La presente invención será descrita con más detalle mediante los siguientes ejemplos, pero la presente invención no se limita a los ejemplos. El rendimiento y la pureza óptica del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico fueron calculados cada uno por cromatografía líquida de alto rendimiento (Condiciones 1 como se indica a continuación) y cromatografía líquida de alto rendimiento (Condiciones 2 como se indica a continuación).

<Condiciones 1>

Columna: CHIRALPAK C8 DD (4,6 mm x 150 mm, ϕ 5 μ m)

Fase móvil: Solución A: solución acuosa de ácido fosfórico al 0,1%, Solución B: acetonitrilo

Gradiente de fase móvil: 0 min (Solución B al 10%) → 20 min (Solución B al 60%) → 35 min (Solución B al 60%) → 35,1 min (Solución B al 10%) → 45 min

Temperatura de la columna: 35°C

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Detector: UV 210 nm

<Condiciones 2>

Columna: CROWNPAK CR (+) (4,6 mm x 250 mm)

Fase móvil: solución acuosa de HClO₄ (pH 2)

5 Velocidad de flujo: 2,0 ml/min

Temperatura de la columna: 40°C

Detector: UV 220 nm

Ejemplo de referencia 1

10 (1) Se mezclaron 200,14 g (1,36 mol) de 4-clorobenzaldehído, 153,4 g (1,43 mol) de bencilamina y 1.066,8 g de ácido acético. Se añadieron gota a gota a la solución resultante 325,7 g (5,34 mol) de nitrometano a una temperatura de 78 a 80°C a lo largo de un período de 2 horas y 50 minutos. Se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 79°C durante 40 minutos y a continuación se añadieron gota a gota 1.016 g de agua a aproximadamente 50°C a lo largo de un período de 2 horas y 25 minutos. Se enfrió la mezcla resultante hasta aproximadamente 10°C a lo largo de un período de 1 hora y 50 minutos y se agitó a una temperatura de 6 a 10°C durante 1 hora y 50 minutos. Se filtraron los cristales depositados y se lavaron los cristales resultantes con 1.016,2 g de agua. Se mezclaron los cristales resultantes con 572,8 g de tolueno ajustado a aproximadamente 50°C, para obtener una solución. Se dejó que la solución resultante reposara y, a continuación, se separó la capa acuosa. Se lavó la capa de tolueno resultante con 330,8 g de agua, para obtener 803,24 g de la capa de tolueno con un contenido de 253,8 g de 4-cloro-trans-β-nitroestireno. Rendimiento: 97,1%.

25 (2) Bajo una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron una solución obtenida disolviendo 34 g (0,0082 mol) de (R,R)-trans-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2-(N,N-dimetilamino)ciclohexil]tiourea en 100 g de tolueno y 3.730 g de una solución de tolueno que contenía 1.492 g (8,1 mol) de 4-cloro-trans-β-nitroestireno obtenido del mismo modo que en el punto (1) antes descrito. Se añadieron a la mezcla resultante 3.905 g (24,4 mol) de malonato de dietilo a aproximadamente 20°C. Se agitó la mezcla resultante durante 24 horas. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida, para obtener 5.648 g de una solución de tolueno que contenía 2.598 g de (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato de etilo. Rendimiento: 93%.

35 (3) Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 5.646 g de una solución de tolueno que contenía el (S)-2-etoxicarbonil-4-nitro-3-fenilbutirato de etilo obtenido en el punto (2) antes descrito y 519 g de un catalizador de níquel Raney (fabricado por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.) a 7,144 g de 2-propanol y se hizo que la mezcla reaccionara a aproximadamente 70°C bajo una presión de hidrógeno de 0,5 MPa (presión del manómetro). Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción para eliminar el catalizador y se concentró el filtrado resultante a presión reducida. Se añadieron al residuo resultante 3.392 g de 1,2-diclorobenceno, para obtener 7.035 g de una solución que contenía 1.618 g de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-2-oxopirrolidino-3-carboxilato de etilo.

40 (4) A 7.035 g de una solución que contenía el (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-2-oxopirrolidino-3-carboxilato de etilo obtenido en el punto (3) antes descrito, se les añadieron 2.425 g de agua y 3.236 g de ácido clorhídrico al 35%. Se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 100°C durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción resultante y se separó después en una capa orgánica y una capa acuosa. Se lavó la capa acuosa resultante con 3.392 g de 1,2-diclorobenceno. Se sometió la capa acuosa resultante a reflujo. Después de confirmar que el contenido en (R)-4-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona en la capa acuosa era del 0,5% o inferior, se añadieron 8.417 g de tolueno a la misma a una temperatura de 70 a 90°C. Se concentró la mezcla resultante hasta que la temperatura interna alcanzó 111°C. Se añadieron al residuo concentrado resultante 143 g de agua y 2.494 g de acetonitrilo y se enfrió la mezcla. Se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 20°C durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido resultante con una solución mixta de 63 g de agua y 2.494 g de acetonitrilo y se secó después, para obtener 1.361 g de clorhidrato del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico.

55 (5) Se mezclaron 1.361 g del clorhidrato del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico obtenido en el punto (4) antes descrito y 4.083 g de agua. Se añadieron a la solución resultante 14 g de carbón activado, se filtró la mezcla a continuación y se lavó el carbón activado con 1.361 g de agua. Se añadió gota a gota la solución obtenida disolviendo 224 g de hidróxido de sodio en 2.722 g de agua al filtrado resultante a aproximadamente 70°C para ajustar el pH a un valor de 5 a 6. Se enfrió la mezcla resultante hasta aproximadamente 20°C y se filtró. Se lavó el sólido resultante con 2.042 g de agua y se secó después a presión reducida, para obtener 1.163 g de ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico bruto. Pureza óptica: 97,8%.

Ejemplo 1

65 Se mezclaron 10,06 g del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico bruto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, 50 g de agua y 1 g de ácido acético. Se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 70°C durante 60 minutos y se agitó después a aproximadamente 25°C durante 30 minutos. Se filtró la mezcla resultante y se secó el sólido

resultante, para obtener ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico purificado.
Rendimiento: 92%. Pureza óptica: 99,2%.

Ejemplo 2

5 Se mezclaron 10,06 g del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico bruto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, 50 g de agua y 0,66 g de ácido acético. Se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 70°C durante 60 minutos y se agitó después a aproximadamente 25°C durante 30 minutos. Se filtró la mezcla resultante y se secó el sólido resultante, para obtener ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico purificado.
10 Rendimiento: 92,1%. Pureza óptica: 99,3%.

Ejemplo 3

15 Se mezclaron 10,06 g del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico bruto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, 50 g de agua y 0,33 g de ácido acético. Se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 70°C durante 60 minutos y se agitó después a aproximadamente 25°C durante 30 minutos. Se filtró la mezcla resultante y se secó el sólido resultante, para obtener ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico purificado.
Rendimiento: 94,2%. Pureza óptica: 99,2%.

Ejemplo comparativo 1

20 Se mezclaron 10,0 g del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico bruto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 50 g de agua y se añadió ácido clorhídrico a la mezcla resultante para ajustar el pH a 5,0. Se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 70°C durante 60 minutos y se agitó después a aproximadamente 25°C durante 30 minutos. Se filtró la mezcla resultante y se secó el sólido resultante, para obtener ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. Rendimiento: 95,4%. Pureza óptica: 97,1%.

Ejemplo comparativo 2

30 Se mezclaron 10,0 g del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico bruto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 50 g de agua y se añadió hidróxido de sodio a la mezcla resultante para ajustar el pH a 8,0. Se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 70°C durante 60 minutos y se agitó después a aproximadamente 25°C durante 30 minutos. Se filtró la mezcla resultante y se secó el sólido resultante, para obtener ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. Rendimiento: 97,6%. Pureza óptica: 98,5%.

Ejemplo comparativo 3

35 Se mezclaron 10,0 g del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico bruto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 50 g de agua y se añadió hidróxido de sodio a la mezcla resultante para ajustar el pH a 9,0. Se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 70°C durante 60 minutos y se agitó después a aproximadamente 25°C durante 30 minutos. Se filtró la mezcla resultante y se secó el sólido resultante, para obtener ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico. Rendimiento: 95,3%. Pureza óptica: 97,9%.

Ejemplo comparativo 4

45 Se mezclaron 10,0 g del ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico bruto obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 y 50 g de agua. Se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 70°C durante 60 minutos y se agitó después a aproximadamente 25°C durante 30 minutos. Se filtró la mezcla resultante y se secó el sólido resultante, para obtener ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico.
50 Rendimiento: 94,5%. Pureza óptica: 97,5%.

Aplicabilidad industrial

55 Según la presente invención, se puede obtener fácilmente un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo con una pureza óptica superior.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método de producción de un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo purificado, **caracterizado por** comprender una etapa en la que se pone en contacto un compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto con un ácido orgánico en presencia de agua.
2. El método según la reivindicación 1, donde el ácido orgánico es un ácido carboxílico.
- 10 3. El método según la reivindicación 2, donde el ácido carboxílico es ácido acético.
4. El método según la reivindicación 1, donde la cantidad de agua usada es de 1 a 10 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto.
- 15 5. El método según la reivindicación 1, donde la cantidad del ácido orgánico usada es de 0,01 a 2 partes en peso, en base a 1 parte en peso del compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto.
6. El método según la reivindicación 1, donde la pureza óptica del compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto es del 90% e.e. o superior.
- 20 7. El método según la reivindicación 1, que comprende una etapa en la que se pone en contacto el compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo bruto con una solución acuosa del ácido orgánico.
8. El método según la reivindicación 1, donde el compuesto de ácido 4-amino-3-(fenil sustituido)butanoico ópticamente activo es ácido (R)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico o ácido (S)-4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico.