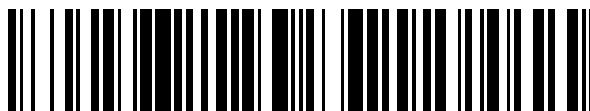


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 696**

51 Int. Cl.:
C07D 317/12 (2006.01)
C07D 317/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07857390 .4**
96 Fecha de presentación: **11.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2094679**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de la 3,5-di-omicron-acil-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono-gamma-lactona**

30 Prioridad:
18.12.2006 US 875617 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.04.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**CEDILOTE, Miall;
CLEARY, Thomas P.;
IDING, Hans y
ZHANG, Pingsheng**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

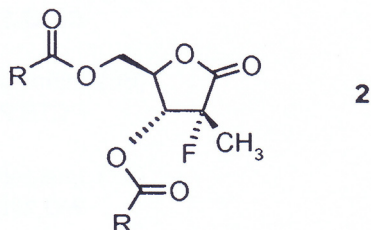
ES 2 379 696 T3

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).

DESCRIPCION

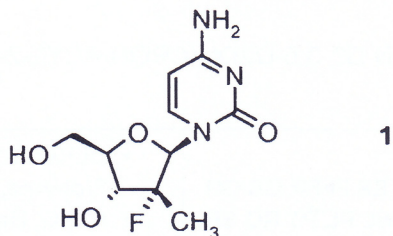
Procedimiento para la preparación de la 3,5-di-omicron-acil-2-fluoro-2-C-metil-D-ribo-gamma-lactona

La presente invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de la 3,5-di-O-acil-2-fluoro-2-C-metil-D-ribo-gamma-lactona, de fórmula:



5

la cual es una clave intermedia en la preparación de la 1-(2-desoxi-2-fluoro-2-C-metil-β-D-ribofuranosil)citosina



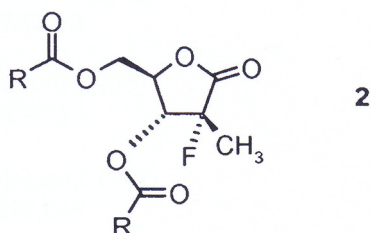
un compuesto que posee una potente y selectiva actividad contra el virus de la hepatitis C (Publicación PCT WO 2005/003147).

- 10 Un buen número de rutas de síntesis para la preparación del producto intermedio **2** han sido descritas en la publicación PCT de la patente WO 2006/012440, pero estas rutas de síntesis tienen el defecto de un alto costo de fabricación y dificultades técnicas para la fabricación a escala industrial. El empleo de una pesada carga de un catalizador de dihidroxilación asimétrica (AD-mix-β), un agente de fluoración, el trifluoruro de dietilaminoazufre, y el reactivo Wittig, son los principales responsables de los costos. El empleo de reactivos altamente tóxicos, como por
- 15 ejemplo AD-mix-β, reactivos altamente reactivos, como por ejemplo, el trifluoruro de dietilaminoazufre, y el aislamiento cromatográfico de los productos intermedios contribuyen a aumentar las dificultades.

Objeto de la presente invención es el encontrar un método de síntesis alternativo que no tenga las desventajas conocidas de la síntesis ya conocida en la técnica.

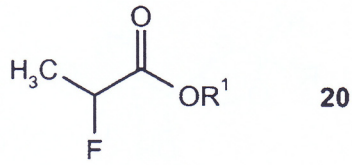
El objetivo puede ser alcanzado con el procedimiento de la presente invención, como se especifica a continuación.

- 20 Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:

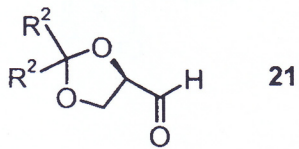


en donde los R, independientemente entre sí, son alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido, el cual procedimiento comprende uno varios de los pasos:

(a) reacción de un compuesto de fórmula

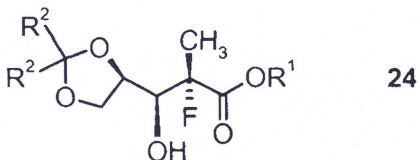
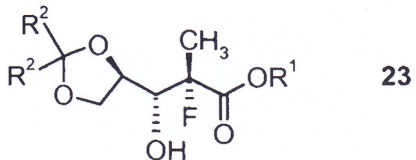
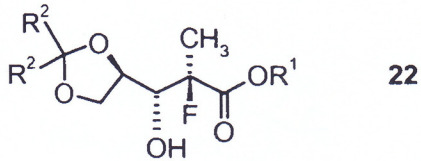


en donde R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
con una base y un compuesto de fórmula



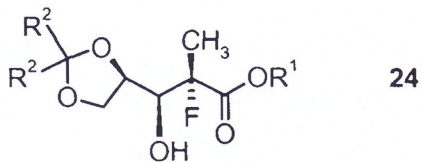
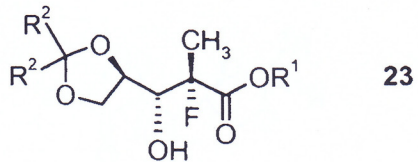
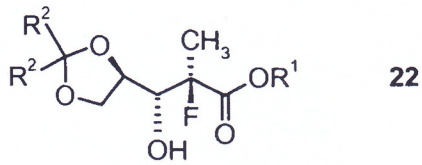
5

en donde R² es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
para formar una mezcla de los compuestos



en donde R¹ y R² son como se ha especificado más arriba;

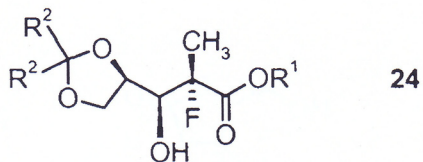
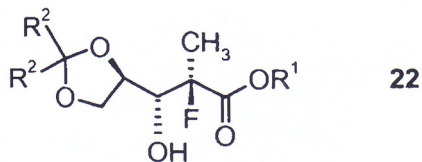
10 b) reacción de una mezcla de los compuestos



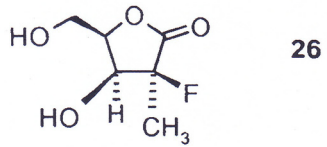
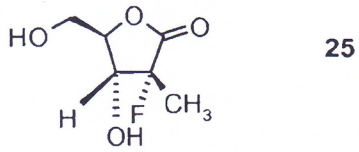
en donde R¹ y R² son como se ha especificado más arriba,

con una enzima capaz de hidrolizar el compuesto de fórmula **23** para obtener el correspondiente ácido carboxílico y aislar una mezcla de los compuestos **22** y **24**;

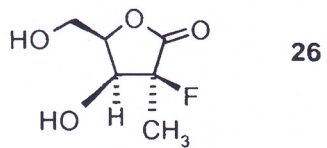
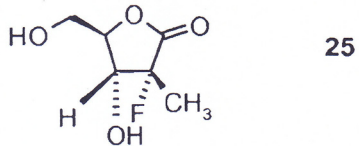
- 5 c) transformación de una mezcla de los compuestos



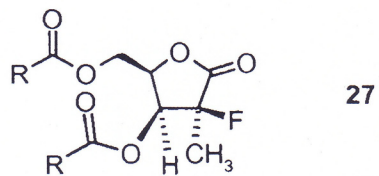
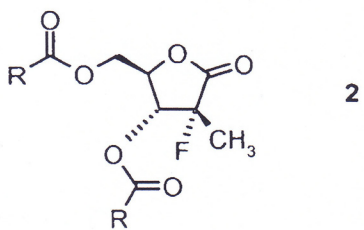
en donde R¹ y R² son como se ha especificado más arriba, mediante tratamiento con ácido en una mezcla de los compuestos



d) acilación de una mezcla de los compuestos

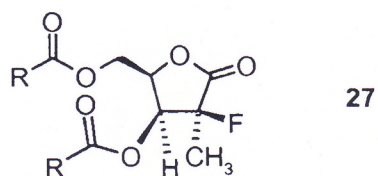
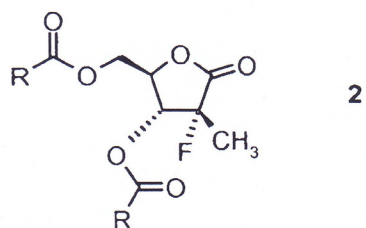


- 5 con un haluro de acilo de fórmula RCOX , en donde R es como se ha especificado más arriba y X es un halógeno, o con un anhídrido de acilo RC(O)O(O)CR , en donde R es como se ha especificado más arriba, en presencia de una base para formar una mezcla de los compuestos



en donde R es como se ha especificado más arriba;

- 10 e) recristalización de una mezcla de compuestos



en donde R es como se ha especificado más arriba, en un disolvente orgánico e aislando el compuesto de fórmula **2**.

Como se emplean en la presente, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

5 La expresión "fenilo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, como se emplea en la presente se refiere a un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo fenilo, de preferencia bencilo.

La expresión "fenilo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido", o "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a fenilo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o fenilo sustituido con alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

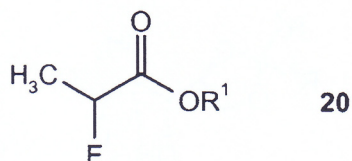
10 La expresión "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" o "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono", se refiere a metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, butilo secundario, butilo terciario junto con pentilo y sus isómeros y hexilo y sus isómeros.

El término "halógeno" se refiere a cloro, bromo, yodo y flúor, y de preferencia es cloro.

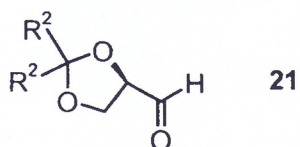
15 En una versión preferida del procedimiento de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado: R es fenilo, R₁ es metilo, etilo, ó n-butilo, de preferencia etilo, R₂ es metilo o etilo, de preferencia metilo, y X es cloro.

Paso a)

El paso a) requiere la reacción de un compuesto de fórmula

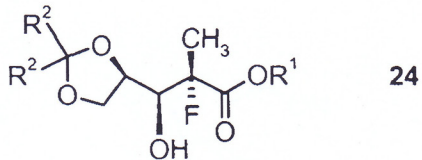
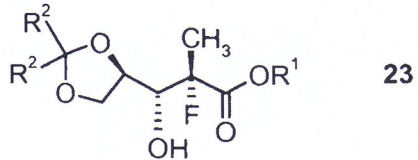
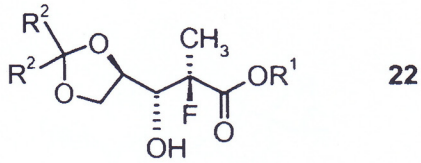


en donde R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con una base y un compuesto de fórmula



20

en donde R² es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, para formar una mezcla de los compuestos



en donde R¹ y R² son como se ha especificado más arriba.

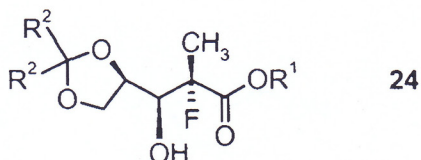
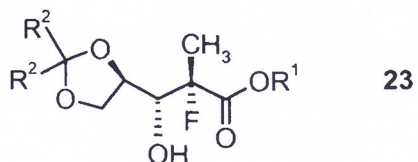
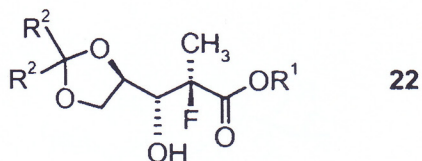
5 La base empleada para el paso de reacción a) es una base no nucleofílica seleccionada del grupo formado por la litio diisopropilamida (LDA), la litio 2,2,6,6- tetrametilpiperidina (LTMP) y la litio hexametildisilazida (LHMDS).

La reacción en el paso (a) puede efectuarse en un disolvente adecuado orgánico no reactivo. Ejemplos ilustrativos incluyen el tetrahidrofurano (THF), el 2-Me-THF, el tolueno, el dietil éter, el t-butil metil éter, y similares

10 La temperatura de reacción se mantiene por norma por debajo de - 55 °C. El aislamiento de la mezcla de los compuestos de fórmula de **22**, **23** y **24** puede tener lugar por adición de una solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y extrayendo la fase acuosa con un disolvente orgánico adecuado, como por ejemplo, el diclorometano.

Paso b)

El paso b) requiere una mezcla de reacción de los compuestos



en donde R¹ y R² son como se especificado más arriba,

con una enzima capaz de hidrolizar el compuesto de fórmula **23** con el correspondiente ácido carboxílico y aislando una mezcla de los compuestos **22** y **24**.

- 5 En principio, puede emplearse cualquier enzima que hidrolice preferentemente el compuesto **23** en el correspondiente ácido carboxílico en presencia de los compuestos **22** y **24**.

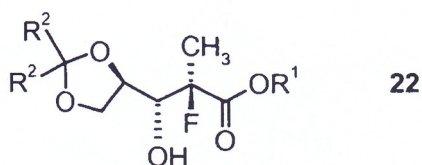
Las enzimas útiles, que hidrolizan preferentemente el compuesto **23** en presencia del compuesto **22**, incluyen la lipasa TOY de la *Pseudomonas aeruginosa* (Yoyobo); la estearasa HLE del hígado de caballo (Fluka), la estearasa MME del *Mucor miehei* (Fluka); la estearasa CLE de la *Candida lipolytica* (Fluka); la lipasa L1 de la *Burholderia cepacia* (Roche); y la formulación purificada de CALB que es la de la lipasa L2 de la firma Roche.

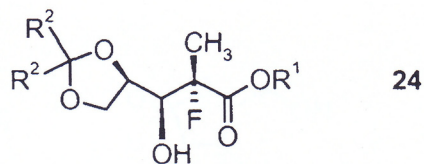
10 La lipasa de la *Candida Antarctica* forma B (CALB), Novozymes, es una enzima preferida debido a su alta reactividad y estereoselectividad. De preferencia, la hidrólisis selectiva del compuesto **23** se efectúa con CALB a una temperatura de aproximadamente 20-45 °C en un tampón acuoso de pH aproximadamente 7,0 - 7,5, que puede contener sulfato de amonio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, fosfato de dimetilamonio, acetato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol, sucrosa, glicina u otros aditivos beneficiosos para la actividad enzimática.

15 El aislamiento de la mezcla de los compuestos **22** y **24** del medio acuoso alcalino puede ser efectuado por vía de la extracción con un disolvente orgánico adecuado, de preferencia con diclorometano.

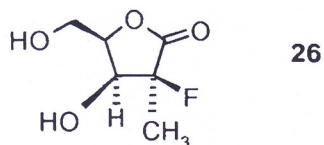
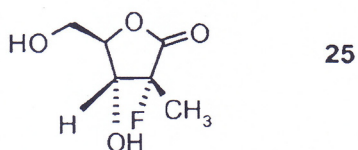
Paso c)

El paso c) requiere la transformación de una mezcla de los compuestos





en donde R¹ y R² son como se especificado más arriba, mediante un tratamiento con ácido en una mezcla de los compuestos



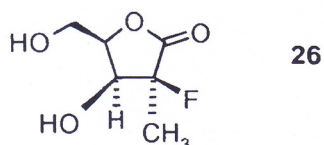
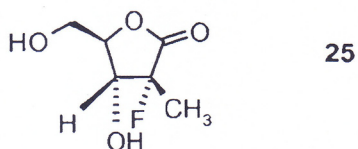
- 5 Como norma, el tratamiento con ácido en el paso c) se efectúa con un ácido seleccionado del grupo formado por el ácido acético, el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido metansulfónico o el ácido trifluoroacético, de preferencia con el ácido sulfúrico acuoso.

10 La conversión de los compuestos **22** y **24** en los correspondientes **25** y **26** en el paso (a) puede efectuarse también empleando un ácido como catalizador en una solución mezcla de un disolvente orgánico y agua a elevada temperatura. Las condiciones adecuadas incluyen ácido acético/agua/95 °C, Amberlyst 15/acetonitrilo/agua/82 °C, ácido sulfúrico/etanol/agua/80 °C y ácido clorhídrico/1-propranol/agua/88 °C.

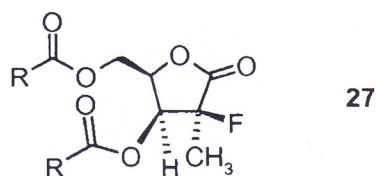
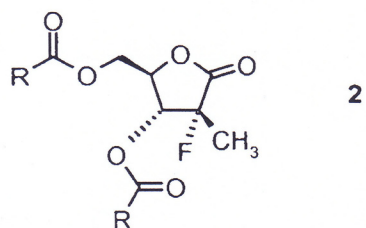
La mezcla de compuestos **25** y **26** puede ser aislada normalmente, neutralizando la mezcla de reacción con una base adecuada, extrayendo con un disolvente orgánico adecuado y seguidamente eliminando el disolvente.

Paso d)

- 15 El paso d) requiere la acilación de una mezcla



con un haluro de acilo de fórmula RCOX, en donde R es como se especificado más arriba, y X es un halógeno, o con un anhídrido de acilo RC(O)O(O)CR, en donde R es como se especificado más arriba, en presencia de una base para formar una mezcla de compuestos



en donde R es como se especificado más arriba.

- Las bases adecuadas son aquellas que no reaccionan con el haluro de acilo ni con el anhídrido de acilo reactante. Ejemplos ilustrativos no limitantes, son la piridina o las aminas terciarias como por ejemplo la trietilamina, la N,N'-diisopropilamina (DIPEA), la 4-dimetilaminopiridina (DMAP). De preferencia, se emplea una amina terciaria y con mayor preferencia la trietilamina como base para la acilación.

Agentes de acilación preferidos son los haluros de acilo RCOX con el R y el X teniendo los significados especificados más arriba. El agente de acilación más preferido es el cloruro de benzoilo.

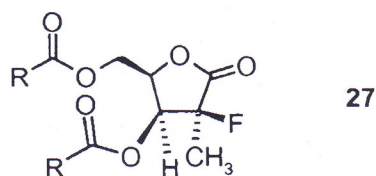
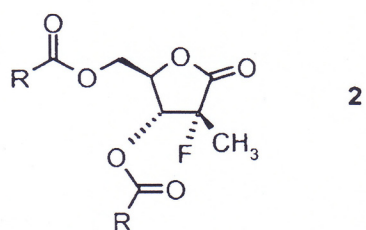
- En una versión preferida del paso de acilación puede añadirse una cantidad del agente catalítico 4-dimetilaminopiridina.

Habitualmente, la acilación se efectúa en un disolvente adecuado como por ejemplo el acetonitrilo, la dimetilformamida (DMF), la piridina, y similares.

Como norma, la mezcla de los compuestos **2** y **27** no se aísla de la mezcla de reacción, pero se somete fácilmente a la recristalización en el paso e)

15 Paso e)

El paso e) requiere la recristalización de una mezcla de los compuestos

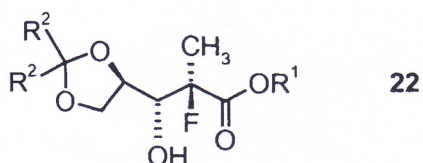


en donde R es como se especificado más arriba, en un disolvente orgánico, y el aislamiento del compuesto de fórmula 2.

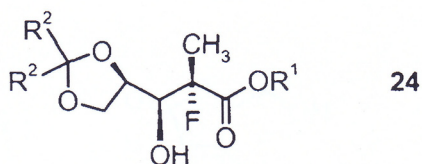
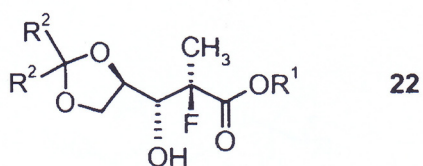
- Habitualmente el disolvente orgánico soluble en agua es tal, que separa substancialmente el compuesto **2** en forma cristalina, del compuesto **27**. Ejemplos ilustrativos no limitantes pueden seleccionarse del grupo formado por el metanol, el etanol, el *n*-propanol, y el isopropanol. Un disolvente preferido es el isopropanol.

En otra versión específica de la presente invención, se proporciona un método para la preparación de un compuesto

de fórmula



el cual método comprende la recristalización de una mezcla de compuestos de fórmula **22** y **24**:

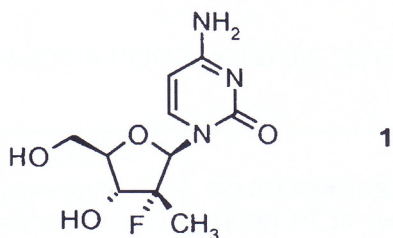


5

en donde R¹ y R² son como se ha especificado más arriba, con un disolvente orgánico.

Habitualmente, la mezcla de los compuestos **2** y **24** se disuelve en un disolvente apropiado como por ejemplo el terc-butil metil éter. El compuesto **22** puede a continuación, ser precipitado por un disolvente apolar, de preferencia un hexano.

10 Todavía, en otra versión de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



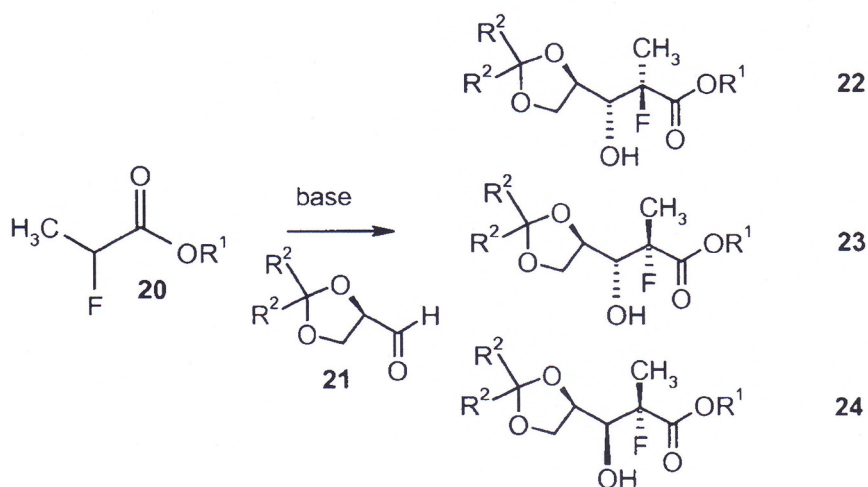
el cual comprende uno o más de los pasos como se han descrito más arriba.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla

15 **Ejemplos**

Ejemplo 1

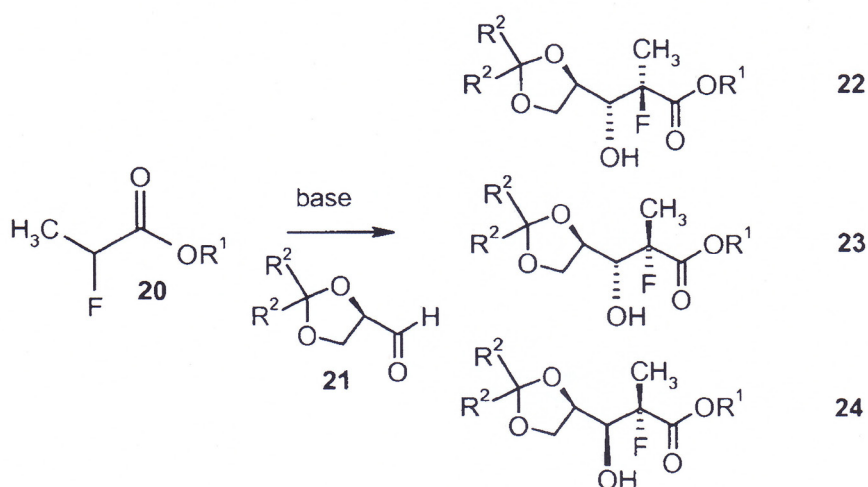
Reacción del 2-fluoropropionato de etilo (**20**, R₁ = etilo) con el D-gliceraldehído, 1,2-acetonida (**21**, R₂ = metilo)



Un matraz seco, limpio, de 2 litros, de 4 bocas, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, un par termoelectrico, una entrada de nitrógeno, y un embudo de adición, se cargó con 266 g de tetrahidrofurano anhidro (THF) y 38,1 g de diisopropilamina. La mezcla se agitó y se enfrió a $< -75^\circ\text{C}$. A la solución se añadieron lentamente 173 g de solución 1,6 M de MeLi en éter etílico, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de -55°C . Después de la adición a la mezcla, ésta se agitó aproximadamente -75°C durante 40 minutos. A continuación, se añadió a esta mezcla lentamente, 45,2 g de 2-fluoropropionato de etilo **20** manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de -74°C . La mezcla se agitó a -76°C durante 50 minutos y se añadió lentamente una solución de 35 g de D-gliceraldehído recién destilado, 1,2-acetonida **21** en 178 g de THF anhidro, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de -74°C . Después de la adición, la mezcla se agitó durante aproximadamente 20 minutos. Se añadió a la misma, 300 g de solución al 20% de NH_4Cl . La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se separó y se extrajo con 264 g de diclorometano repartidos en dos veces de 132 g cada vez. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, obteniéndose 58 g de producto aldol crudo en forma de un aceite espeso. Una cromatografía de gases mostró que el aceite contenía un 12,2% de **24**, un 43,4% de **22**, y un 35,2% de **23**.

Ejemplo 2

Reacción del 2-fluoropropionato de etilo (**20**, $\text{R}_1 = \text{etilo}$) con el D-gliceraldehído, 1,2-pentanonida (**21**, $\text{R}_2 = \text{etilo}$)



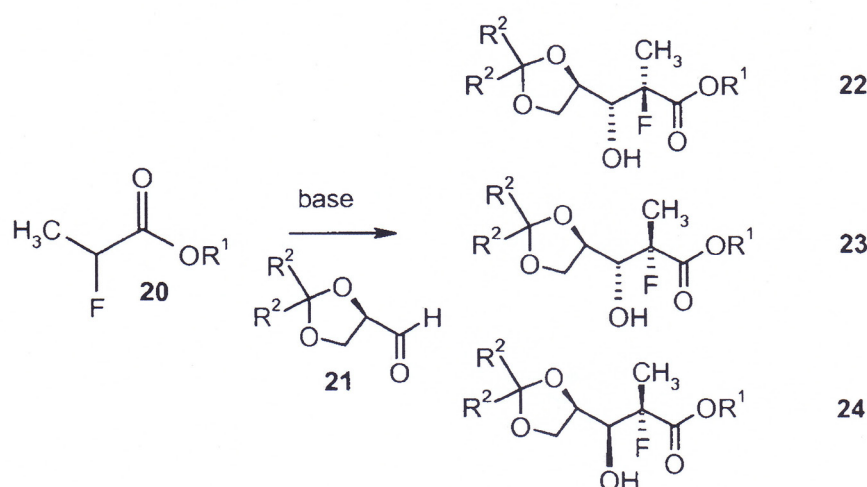
20

Un matraz seco, limpio, de 2 litros, de 4 bocas, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, un par termoelectrico, una entrada de nitrógeno, y un embudo de adición, se cargó con 20 ml de THF anhidro y 1,8 g de

diisopropilamina. La mezcla se agitó y se enfrió a $< -75^{\circ}\text{C}$. A la solución se añadieron lentamente 11 ml de una solución 1,6 M de MeLi en éter etílico, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de -55°C . Después de la adición, la mezcla se agitó aproximadamente -75°C durante 30 minutos. A continuación se añadieron a esta mezcla lentamente, 2,1 g de 2-fluoropropionato de etilo **20** manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de -74°C . La mezcla se agitó a -76°C durante 30 minutos y se añadió lentamente una solución de 2 g de D-gliceraldehído recién destilado, 1,2-pentanona **21** en 10 g de THF anhidro, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de -74°C . Después de la adición, la mezcla se agitó durante aproximadamente 20 minutos. Se añadieron a la misma 20 ml de solución al 20% de NH_4Cl . La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se separó y se extrajo con 20 ml de diclorometano y se extrajeron repartidos en dos veces de 10 ml cada una. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, obteniéndose 3 g de producto aldol crudo en forma de un aceite espeso. Una cromatografía de gases mostró que el aceite contenía un 8,2% de **24**, un 36,5% de **22**, y un 30,8% de **23**.

Ejemplo 3

Reacción del 2-fluoropropionato de *n*-butilo (**20**, $\text{R}_1 = n\text{-butilo}$) con el D-gliceraldehído, 1,2-acetonida (**21**, $\text{R}_2 = \text{metilo}$)

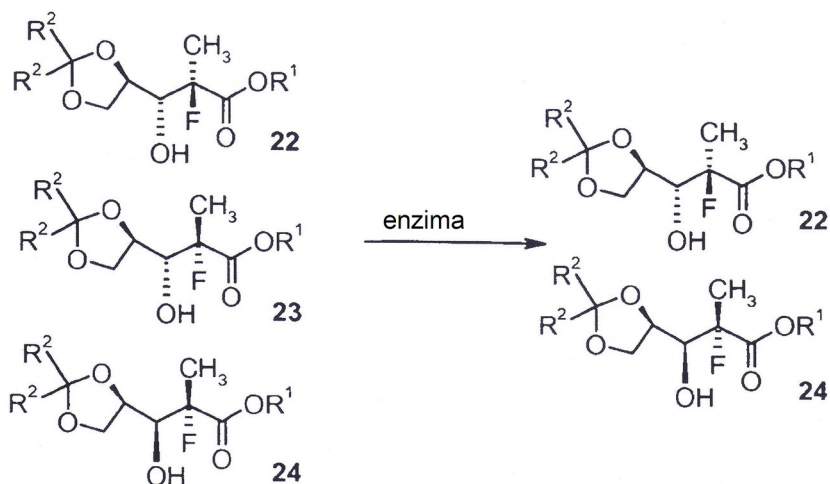


15

Un matraz seco, limpio, de 4 bocas, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, un par termoelectrico, una entrada de nitrógeno, y un embudo de adición, se cargó con 100 ml de tolueno anhidro y 10 g de diisopropilamina. La mezcla se agitó y se enfrió a $< -75^{\circ}\text{C}$. A la solución se añadieron lentamente 54 ml de una solución 1,6 M de MeLi en éter etílico, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de -55°C . Después de la adición, la mezcla se agitó aproximadamente a -75°C durante 30 minutos. A continuación se añadieron a esta mezcla lentamente, 11 g de 2-fluoropropionato de *n*-butilo **20** manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de -70°C . La mezcla se agitó a -76°C durante 30 minutos y se añadió lentamente una solución de 8 g de D-gliceraldehído recién destilado, 1,2-acetonida **21** en 50 g de tolueno anhidro, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de -74°C . Después de la adición, la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora. Se añadieron a la misma 30 ml de solución al 30% de ácido cítrico. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se separó y se extrajo con 40 ml de acetato de metilo repartidos en dos veces de 20 ml cada una. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con sal muera y se concentraron, obteniéndose 11 g de producto aldol crudo en forma de un aceite espeso. Una cromatografía de gases mostró que el aceite contenía un 5,5% de **24**, un 55% de **22**, y un 39% de **23**.

Ejemplo 4

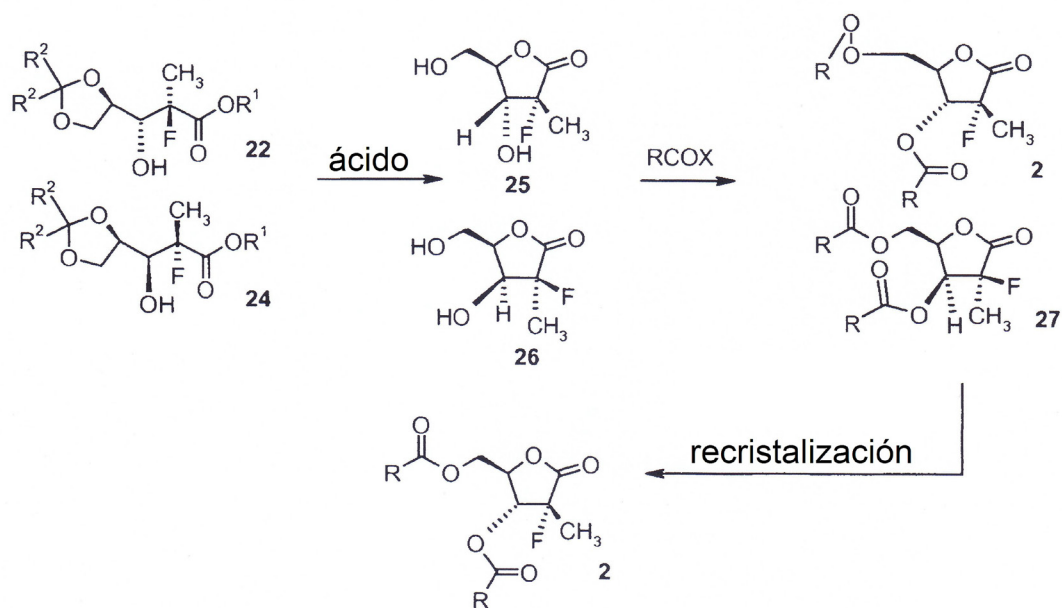
Tratamiento enzimático de una mezcla de **22**, **23**, y **24** ($\text{R}_1 = \text{etilo}$, $\text{R}_2 = \text{metilo}$)



Un matraz seco, limpio, de 1 litro, de 4 bocas, de fondo redondo, equipado con un agitador mecánico, un par termoelectrónico, una sonda de pH y una entrada con bomba dosificadora, se cargó con 360 g de tampón consistente en 10% de D-sorbitol, 3mM de fosfato de potasio y 38,5 g de producto aldol crudo (**22**, **23** y **24**). La mezcla se agitó a 43°C (temperatura de la mezcla) y el pH de la mezcla se ajustó a ~ 7,5 añadiendo solución al 12% de H₂SO₄. A la mezcla se añadieron lentamente 4 g de solución de CALB. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 22 horas manteniendo el pH a 7,5 mediante la adición de solución 1,0 N de NaOH mediante una bomba de pH. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con 300 g de diclorometano en 3 veces de 100 ml cada vez. La solución orgánica se agitó con 75 g de MgSO₄ anhidro durante 1 hora. El sólido se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad obteniéndose 18 g de la mezcla en crudo de **22** y **24** en forma de un aceite espeso que se convirtió lentamente en semisólido.

Ejemplo 5

Preparación de **2** (R = Ph) a partir de una mezcla de **22** y **24** (R₁ = etilo, R₂ = metilo)

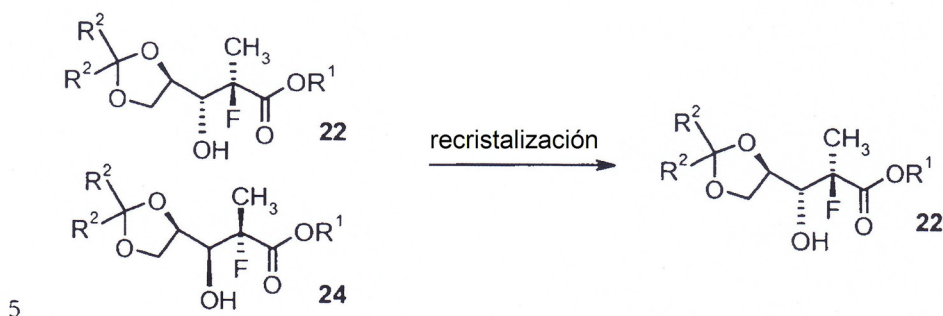


Una mezcla de 3,0 g de mezcla cruda de **22** y **24** del ejemplo 4 y 20 g de alcohol 2B y 6 g de ácido sulfúrico al 12%, se calentó a reflujo a 78 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 1 g de trietilamina para neutralizar el ácido. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se mezcló con 20 g de tolueno y la mezcla se concentró de nuevo hasta sequedad. El residuo se disolvió en 15 g de acetonitrilo. A la solución se añadió una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 5,2 g de cloruro de benzoilo. A la

- mezcla se añadieron lentamente 4,1 g de trietilamina manteniendo la temperatura de la mezcla a $< 40^{\circ}\text{C}$. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con 36 g de acetato de etilo y se enfrió a 0°C y se añadieron 25 g de agua. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y la fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con 20 g de acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con 20 g de solución saturada de NaHCO_3 , se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar un aceite crudo. El aceite se mezcló con 27 g de 2-propanol. La mezcla se calentó a -60°C para obtener una solución transparente. La mezcla se enfrió a continuación lentamente a 10°C y se mantuvo durante 1 hora. El sólido se filtró y la torta húmeda se lavó con 2-propanol y se secó al vacío a 50°C durante la noche obteniéndose 2,0 g de **2** ($\text{R} = \text{Ph}$).

10 Ejemplo 6

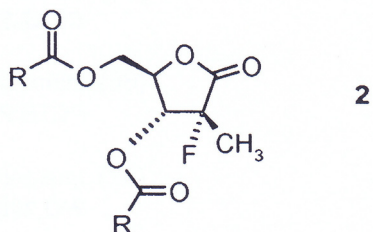
Aislamiento del producto **22** puro ($\text{R}_1 = \text{etilo}$, $\text{R}_2 = \text{metilo}$), después de la hidrólisis enzimática.



- Un matraz se cargó con 3 g de una mezcla de **22** y **24** ($\text{R}_1 = \text{etilo}$, $\text{R}_2 = \text{metilo}$) del ejemplo 4, y 3 ml de terc-butil metil éter (TBME). La mezcla se agitó hasta que se formó una solución transparente. A esta solución se añadieron lentamente 10 ml de hexanos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se aisló y se lavó con 4 ml de hexano y se secó al vacío a 30°C durante la noche, obteniéndose 1,3 g de **22** puro. ($\text{R}_1 = \text{etilo}$, $\text{R}_2 = \text{metilo}$).

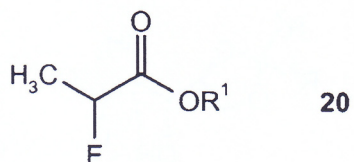
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:

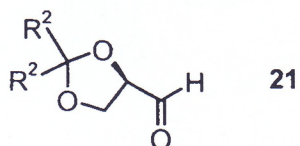


5 en donde los R, independientemente entre sí, son fenilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o fenilo opcionalmente sustituido, el cual procedimiento comprende uno o varios de los pasos siguientes:

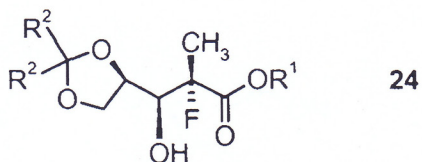
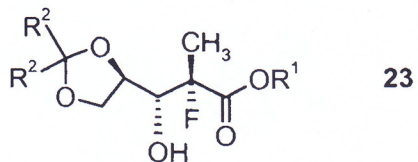
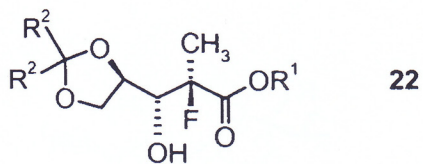
(a) reacción de un compuesto de fórmula



10 en donde R¹ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con una base y un compuesto de fórmula

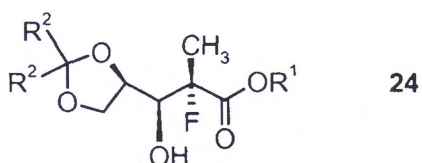
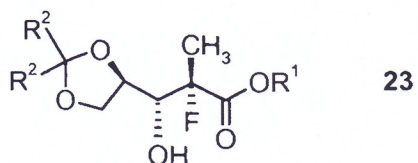
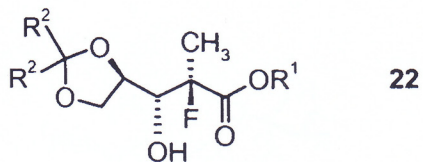


en donde R² es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, para formar una mezcla de los compuestos



en donde R¹ y R² son como se ha indicado más arriba;

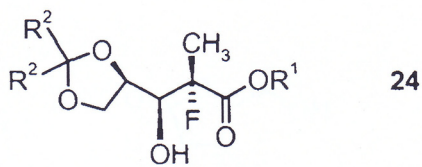
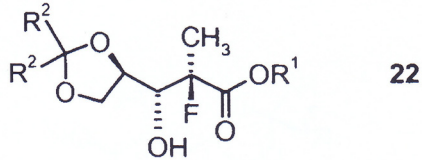
b) reacción de una mezcla de los compuestos



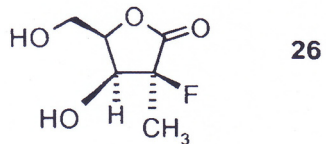
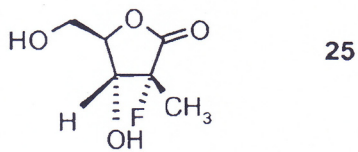
- 5 en donde R¹ y R² son como se ha especificado más arriba,
con una enzima capaz de hidrolizar el compuesto de fórmula **23** para obtener el correspondiente ácido carboxílico y

aislando una mezcla de los compuestos **22** y **24**;

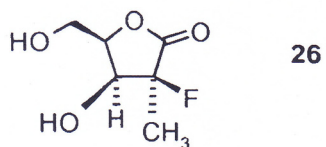
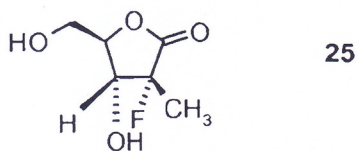
c) transformación de una mezcla de los compuestos



5 en donde R¹ y R² son como se ha especificado más arriba, mediante tratamiento con ácido en una mezcla de los compuestos



d) acilación de una mezcla de los compuestos



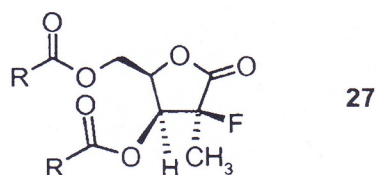
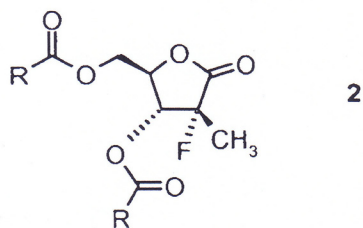
10 con un haluro de acilo de fórmula

RCOX

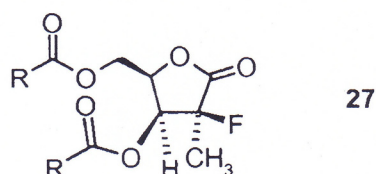
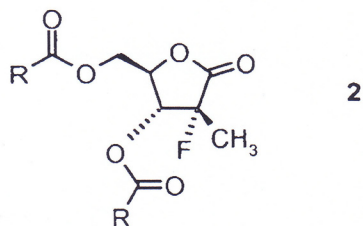
en donde R es como se ha especificado más arriba y X es un halógeno, o con un anhídrido de acilo

RC(O)O(O)CR

en donde R es como se ha especificado más arriba, en presencia de una base para formar una mezcla de los compuestos



- 5 en donde R es como se ha especificado más arriba;
e) recristalización de una mezcla de los compuestos



en donde R es como se ha especificado más arriba, en un disolvente orgánico y aislando el compuesto de fórmula 2.

- 10 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es fenilo, R₁ es metilo, etilo o n-butilo, R₂ es metilo o etilo y X es cloro.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**, la base empleada para el paso de reacción a) se selecciona del grupo formado por la litio diisopropilamida, la litio 2, 2, 6, 6-tetrametilpiperidina, y la litio hexametildisilazida.
- 15 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**, la enzima empleada en el paso (b) es una lipasa 2 de la Candida Antartica (CALB).
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4, **caracterizado porque**, la hidrólisis enzimática del paso b) se efectúa en un medio tampón acuoso a un pH entre 7,0 y 7,5 y una temperatura entre 20 °C y 45 °C.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicaciones 1, 4 ó 5, **caracterizado porque**, en el paso b) la mezcla de los compuestos **22** y **24** se recupera mediante la extracción de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico.
- 20 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**, el tratamiento con ácido en el paso c) se efectúa con un ácido seleccionado del grupo formado por el ácido acético, el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido metansulfónico o el ácido trifluoroacético.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 7, **caracterizado porque**, la base empleada para la acilación en el paso d) es una amina terciaria.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 8, **caracterizado porque**, la acilación en el paso d) se efectúa con cloruro de benzoilo.
- 5 10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**, la recristalización en el paso e) se efectúa con un alcohol alifático seleccionado entre el metanol, el etanol, el *n*-propanol y el isopropanol.
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 10, **caracterizado porque**, se emplea el isopropanol.