

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 973**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

C07D 207/06 (2006.01)

C07D 265/30 (2006.01)

C07D 241/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2006 E 06815150 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **09.07.2008 EP 1940387**

54 Título: **Procedimiento para la preparación estereoselectiva de (-)-halofenato e intermedios para el mismo**

30 Prioridad:

23.09.2005 US 720300 P

20.09.2006 US 525200

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2013

73 Titular/es:

**METABOLEX, INC. (100.0%)
3876 BAY CENTER PLACE
HAYWARD, CA 94545, US**

72 Inventor/es:

**ZHU, YAN;
CHENG, PENG;
CHEN, XIN;
MA, JINGYUAN y
ZHAO, ZUCHUN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 394 973 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación estereoselectiva de (-)-halofenato e intermedios para el mismo.

Campo de la invención

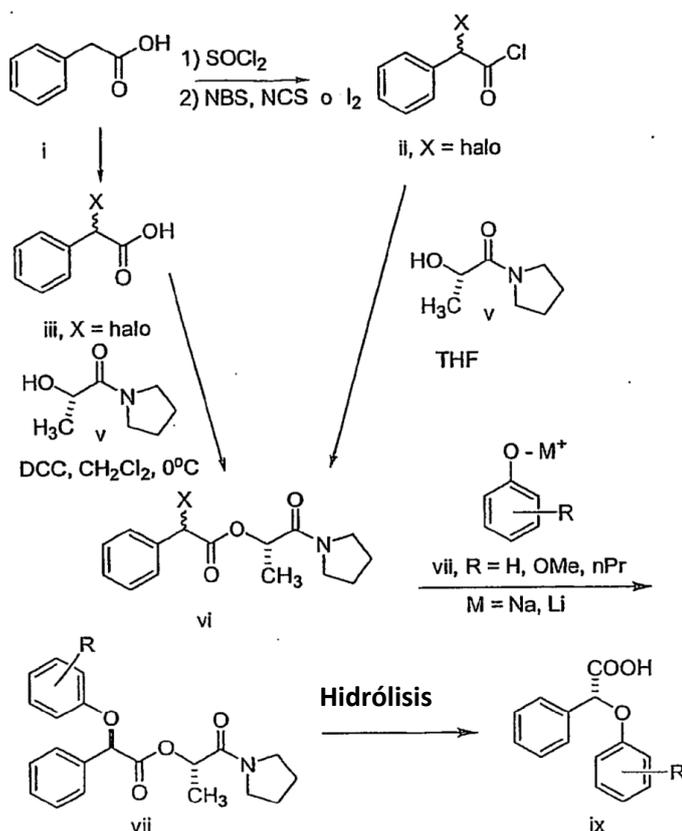
5 La presente invención se refiere a un procedimiento enantioselectivo para la preparación de (-)-halofenato (ácido 4-cloro- α -(3-trifluorometilfenoxi)fenilacético) e intermedios para el mismo.

Antecedentes de la invención

10 Derivados éster y amida del ácido (-)-4-cloro- α -(3-trifluorometilfenoxi)fenilacético (ácido halofénico) son compuestos quirales y son útiles para el alivio de una diversidad de estados patológicos fisiológicos, incluyendo estados patológicos asociados con la deposición de lípidos en sangre, diabetes Tipo II e hiperlipidemia (véase, por ejemplo, la solicitud de patente de Estados Unidos nº 10/656,567 y la patente de Estados Unidos nº 6,262,118. El ácido halofénico contiene un único centro quiral en un átomo de carbono sustituido de forma asimétrica, en posición alfa respecto al átomo de carbono carbonílico y, por tanto, existe en dos formas enantioméricas. Se ha encontrado que el enantiómero (-) del ácido halofénico es aproximadamente veinte veces menos activo en la inhibición del citocromo P450 2C9 al compararlo con el enantiómero (+). *Id.* La administración de un ácido halofénico racémico o sus derivados puede conducir a una diversidad de problemas de interacción del fármaco con otros fármacos, incluyendo anticoagulantes, agentes antiinflamatorios y otros fármacos, que son metabolizados por esta enzima. *Id.* Es deseable administrar enantiómero (-) del ácido halofénico o sus derivados que esté sustancialmente exento de enantiómero (+) con el fin de reducir la posibilidad de interacciones con fármacos. Así, formas enriquecidas en ácidos α -(fenoxi)fenilacético o sus derivados son intermedios químicos valiosos para la preparación de compuestos farmacéuticos.

El documento WO 00/74666 describe el uso de derivados del ácido (-)(3-trihalometilfenoxi)(4-halofenil)acético y composiciones para uso en el tratamiento de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hiperlipidemia e hiperuricemia.

25 Como se muestra a continuación, se han descrito en la literatura diversas rutas de síntesis para la preparación de derivados del ácido α -(fenoxi)fenilacético. Desafortunadamente, por los procedimientos de síntesis conocidos es difícil producir estas moléculas con una pureza enantiomérica elevada y con altos rendimientos.

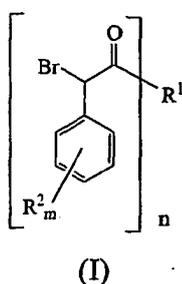
Esquema 1. Síntesis de ácidos α -(fenoxi)fenilacéticos.

5 Como se ilustra en el Esquema 1, Devine *et al.* pudieron preparar ácidos α -(fenoxi)fenilacéticos de forma estereoselectiva usando una lactamida derivada de pirrolidina como auxiliar quiral (véase, patentes de Estados Unidos números 5,708,186 y 5,856,519). Sin embargo, este procedimiento también adolece de varios inconvenientes que incluyen: a) varias etapas de aislamiento; y b) bajos rendimientos de producto aislado. Por tanto, existe una necesidad de un procedimiento más eficiente para la producción de forma estereoselectiva de ácido α -(fenoxi)fenilacético, así como de sus derivados, por ejemplo, (-)-halofenato. De forma bastante sorprendente, la presente invención satisface esta y otras necesidades.

Sumario de la invención

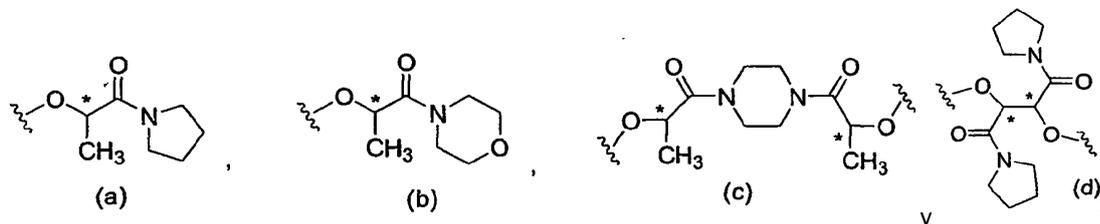
10 La presente invención proporciona procedimientos que se pueden usar para convertir de forma fiable ácidos fenilacéticos sustituidos a los derivados correspondientes de ácido α -(sustituido)fenilacético con altos rendimientos y con elevada pureza enantiomérica.

Como tal, en una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I):



15 en la que

R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



20 cada R² es un miembro seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), amino, aminoalquilo (C₁-C₄), amido, amidoalquilo(C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alquil (C₁-C₄)sulfamilo, alcoxi (C₁-C₄), heteroalquilo (C₁-C₄), carboxi y nitro;

el subíndice n es 1 cuando R¹ tiene la fórmula (a) o (b) y 2 cuando R¹ tiene la fórmula (c) o (d);

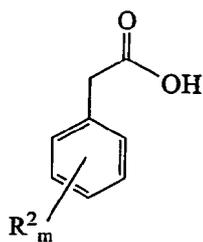
el subíndice m es un número entero de 0 a 3;

* indica un carbono que está enriquecido en una configuración estereoisomérica; y

la línea ondulada indica el punto de unión de R¹;

25 comprendiendo el procedimiento:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (II):

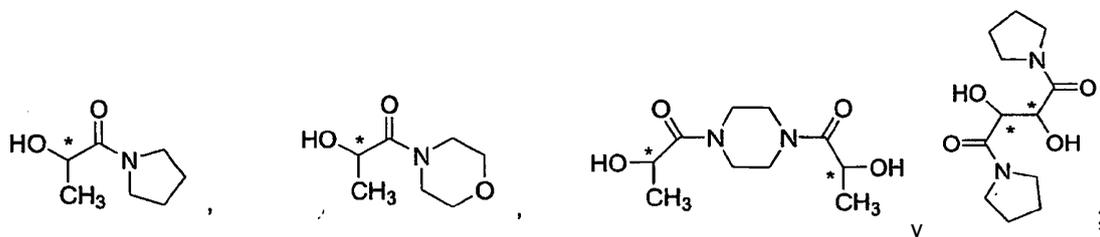


(II)

con un reaccionante activador de ácido carboxílico seleccionado del grupo que consiste en un haluro de tionilo, un anhídrido y un reaccionante generador de tioéster; en un disolvente compatible;

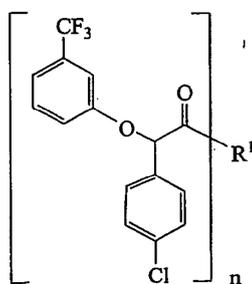
(b) bromar el producto de la etapa (a) con bromo en un disolvente compatible;

5 (c) esterificar el producto de la etapa (b) con un alcohol quiral seleccionado del grupo que consiste en:



en un disolvente compatible.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de ácido α -(sustituido)fenilacético de la fórmula (IV):

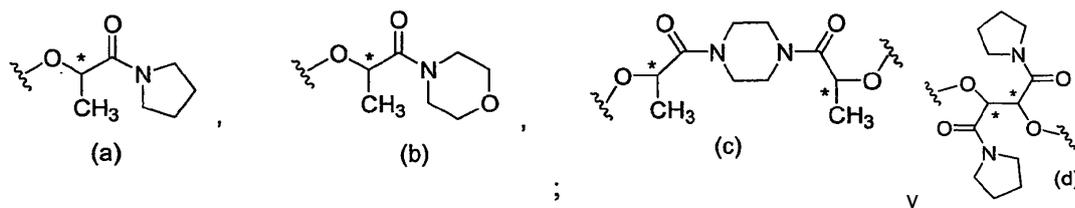


(IV)

10

en la que

R^1 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



el subíndice n es 1 cuando R^1 tiene la fórmula (a) o (b) y 2 cuando R^1 tiene la fórmula (c) o (d);

15 * indica un carbono que está enriquecido en una configuración estereoisomérica; y

la línea ondulada indica el punto de unión de R^1 .

Otras características, objetos y ventajas de la invención y sus realizaciones preferentes serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada

I. Definiciones

- 5 “Alquilo” se refiere a grupos hidrocarbonados alifáticos de cadena lineal o ramificada de uno a diez átomos de carbono, preferente de uno a seis átomos de carbono y, más preferentemente, de uno a cuatro átomos de carbono. Grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, metilo, etilo, *n*-propilo, 2-propilo, *terc*-butilo, pentilo y similares.
- 10 “Ariilo” se refiere a un resto hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico monovalente de 6 a 10 átomos de carbono. A no ser que se indique de otro modo, un grupo ariilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente uno, dos o tres sustituyentes y, más preferentemente, uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo, haloalquilo, nitro y halo. De forma más específica, el término ariilo incluye, aunque sin quedar limitado a, fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos antes.
- 15 “Quiral” o “centro quiral” se refiere a un átomo de carbono que tiene cuatro sustituyentes diferentes. Sin embargo, el último criterio de quiralidad es la no superposición de imágenes especulares.
- Los términos “CPTA” y “ácido halofénico” se usan de forma indistinta en el presente documento y se refieren a ácido (4-clorofenil)(3-trifluorometilfenoxi)acético.
- 20 “Mezcla enantiomérica” significa un compuesto quiral que tiene una mezcla de enantiómeros, incluyendo una mezcla racémica. De preferencia, mezcla enantiomérica se refiere a un compuesto quiral que tiene cantidades sustancialmente iguales de cada enantiómero. Más preferentemente, mezcla enantiomérica se refiere a una mezcla racémica en la que cada enantiómero está presente en una misma cantidad.
- “Enantioméricamente enriquecida” se refiere a una composición en la que un enantiómero está presente en una cantidad superior que antes de haberse sometido a un proceso de separación.
- 25 “Exceso enantiomérico” o “%ee” se refiere a la cantidad de diferencia entre el primer enantiómero y el segundo enantiómero. El exceso enantiomérico se define por la ecuación: %ee = (% del primer enantiómero) - (% del segundo enantiómero). Así, si una composición comprende 98% del primer enantiómero y 2% del segundo enantiómero, el exceso enantiomérico del primer enantiómero es 98% - 2% o 96%.
- 30 Los términos “haluro” y “halo” se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a halógeno, que incluye F, Cl, Br y I, así como los seudohaluros, tales como -CN y -SCN.
- “Haloalquilo” se refiere a grupo alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados con halógeno, incluyendo perhaloalquilos, tales como trifluorometilo.
- 35 “Halofenato” se refiere a 4-clorofenil-(3-trifluorometil-fenoxi)acetato de 2-acetamidoetilo (es decir, ácido 4-cloro- α -(3-(trifluorometil)fenoxi)bencenoacético, éster 2-(acetilamino)etílico o ácido (4-clorofenil)(3-trifluorometilfenoxi)acético), éster 2-(acetilamino)etílico.
- 40 “Heteroalquilo” significa un resto alquilo saturado acíclico lineal o ramificado que contiene uno o más heteroátomos o uno o más sustituyentes que contienen heteroátomo, donde el heteroátomo es O, N o S. Sustituyentes que contienen heteroátomo a modo de ejemplo incluyen =O, -OR^a, -C(=O)R^a, -NR^aR^b, -N(R^a)C(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^b y -S(O)_nR^a (donde n es un número entero de 0 a 2). Cada uno de R^a y R^b es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, ariilo o aralquilo. Ejemplos representativos de heteroalquilo incluyen, por ejemplo, N-acetil 2-aminoetilo (es decir, -CH₂CH₂NHC(=O)CH₃).
- El término “metal” incluye metales del Grupo I, II y de transición, así como metales de grupos principales, tales como B y Si.
- 45 “Pureza óptica” se refiere a la cantidad de un enantiómero particular presente en la composición. Por ejemplo, si una composición comprende 98% del primer enantiómero y 2% del segundo enantiómero, la pureza óptica del primer enantiómero es 98%.
- A no ser que se indique de otro modo, “fenilo” se refiere a un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Sustituyentes fenilo adecuados son los mismos que se describen en la definición de “ariilo”. De igual modo, el término “fenoxi” se refiere a un resto de la fórmula -OAr^a, en la que Ar^a es fenilo como se define en el presente documento. Así, el término “ácido α -(fenoxi)fenilacético” se refiere a ácido acético que está sustituido en la posición 2 con un fenilo opcionalmente sustituido y restos fenoxi opcionalmente sustituidos.
- 50 “Grupo protector” se refiere a un resto que, cuando se une a un grupo reactivo en una molécula, enmascara, reduce

o evita la reactividad. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, New York, 1999, y en Harrison and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen grupos acilo, éteres de bencilo y tritilo, éteres de tetrahidropirano, éteres de trialkilsililo y éteres de alilo. Grupos protectores de amino representativos incluyen grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxycarbonilo (CBZ), *tert*-butoxycarbonilo (Boc), trimetil sililo (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), tritilo y tritilo sustituido, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), nitro-veratriloxycarbonilo (NVOC), y similares.

El término "velocidad" cuando se refiere a una formación de un producto de reacción se refiere a las velocidades cinética y/o termodinámica.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar", "poner en contacto" o "hacer reaccionar" se refiere a añadir o mezclar dos o más reaccionantes en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Cabe señalar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no producirse necesariamente de forma directa a partir de la combinación de dos reaccionantes que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla, los cuales finalmente conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "definido antes" y "definido en el presente documento" cuando hacen referencia a una variable, incorporan por referencia la definición más amplia de la variable, además de las definiciones preferente, más preferente y la más preferente, si las hay.

Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, estos tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo se usan los prefijos R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos "d" y "l" o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o (l) que el compuesto es "levógiro" y significando (+) o (d) que el compuesto es "dextrógiro". No hay correlación entre la nomenclatura para la estereoquímica absoluta y para la rotación de un enantiómero. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados "estereoisómeros", son idénticos salvo porque estos son imágenes especulares entre sí. A un estereoisómero específico también puede hacerse referencia como "enantiómero" y una mezcla de tales isómeros se denomina con frecuencia mezcla "enantiomérica" o "racémica". Véase, por ejemplo, Streitwieser, A. & Heathcock, C. H., *INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY*, 2ª Edición, Capítulo 7 (MacMillan Publishing Co., U.S.A. 1981).

Los términos "sustancialmente exento de su estereoisómero (+)", "sustancialmente exento de su enantiómero (+)" se usan en el presente documento de forma indistinta y significa que las composiciones contienen una proporción sustancialmente mayor del isómero (-) en relación con el isómero (+). En una realización preferente, el término "sustancialmente exento de su estereoisómero (+)" significa que la composición es al menos 90% en peso del isómero (-) y 10% en peso o menos del isómero (+). En una realización más preferente, el término "sustancialmente exento de su estereoisómero (+)" significa que la composición contiene al menos 99% en peso del isómero (-) y 1% en peso o menos del isómero (+). En la realización más preferente, el término "sustancialmente exento de su estereoisómero (+)" significa que la composición contiene más de 99% en peso del isómero (-). Estos porcentajes están basados en la cantidad total de isómeros en la composición.

II. Introducción

Aunque los enantiómeros de un compuesto quiral tienen exactamente los mismos enlaces químicos, la orientación espacial de los átomos en los enantiómeros es diferente. Así, un enantiómero de un fármaco quiral ejerce con frecuencia actividad deseada con unos efecto(s) secundario(s) significativamente menores que el otro enantiómero. Aunque con frecuencia se usa la resolución de racematos en procesos industriales para la preparación de compuestos ópticamente activos, es decir, quirales, en los últimos años ha tenido un considerable avance la síntesis quiral.

La presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis de un derivado éster quiral del ácido α -(halo)fenilacético. El éster quiral en el ácido α -(halo)fenilacético dirige la alquilación de 3-trifluorometilfenol para producir de forma estereoselectiva derivados del ácido α -(fenoxi)fenilacético. Así, los compuestos producidos usando procedimientos de la presente invención son útiles en la producción de derivados del ácido α -(fenoxi)fenilacético tales como los divulgados en la solicitud de patente de Estados Unidos nº 10/656,567 y en la patente de Estados Unidos nº 6,262,118 con altos rendimientos. En particular, los compuestos y procedimientos de la presente invención son útiles en la producción de (-)-halofenato.

III. Síntesis estereoselectiva

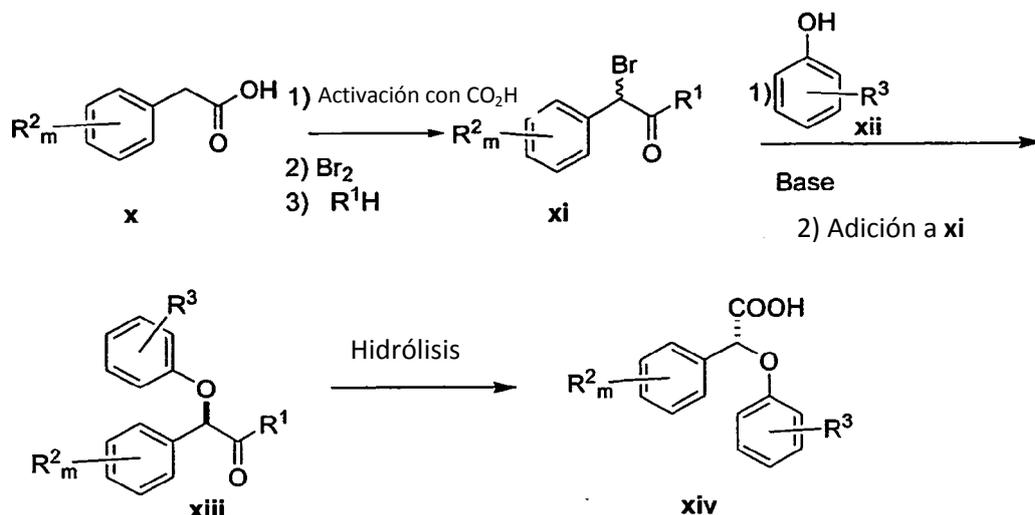
Como se ha indicado antes, los anteriores procedimientos estereoselectivos para la producción de (-)-halofenato requieren varias etapas y dan lugar a una composición con bajo rendimiento o de pureza óptica insuficiente para ser viable desde el punto de vista comercial. Sin embargo, los autores de la presente invención han encontrado que,

bajo ciertas condiciones divulgadas en el presente documento, se puede producir el compuesto ácido α -(fenoxi)fenilacético de una pureza óptica suficiente con alto rendimiento y alta pureza óptica con unas pocas etapas de aislamiento. Estos altos rendimientos no son habituales puesto que la bromación de compuestos similares con bromo no da lugar a altos rendimientos (véase Harpp et al. *J. Org. Chem.* 40(23): 3420 (1975)). Así, en un aspecto, los procedimientos de la presente invención se basan en el descubrimiento sorprendente e inesperado por los autores de la presente invención de que los ácidos fenilacéticos sustituidos se pueden activar, bromar con bromo y esterificar dando lugar al intermedio éster de ácido α -halofenilacético quiral con alto rendimiento.

Este intermedio se puede usar entonces para producir de forma estereoselectiva derivados del ácido α -(fenoxi)fenilacético. En particular, los procedimientos de la presente invención proporcionan un enantiómero deseado de un derivado del ácido α -(fenoxi)fenilacético con rendimientos de al menos aproximadamente 40%, preferentemente al menos aproximadamente 50%, más preferentemente al menos aproximadamente 60% y, lo más preferentemente al menos aproximadamente 70%. En particular, los procedimientos de la presente invención proporcionan un enantiómero deseado de un compuesto del ácido α -(fenoxi)fenilacético con rendimientos de al menos aproximadamente 90%, preferentemente al menos aproximadamente 95%, más preferentemente al menos aproximadamente 97% y, lo más preferentemente al menos aproximadamente 98%.

Un procedimiento para la producción de forma estereoselectiva de derivados del ácido α -(fenoxi)fenilacético, tal como **xiv**, se muestra de forma general en el Esquema 2 siguiente.

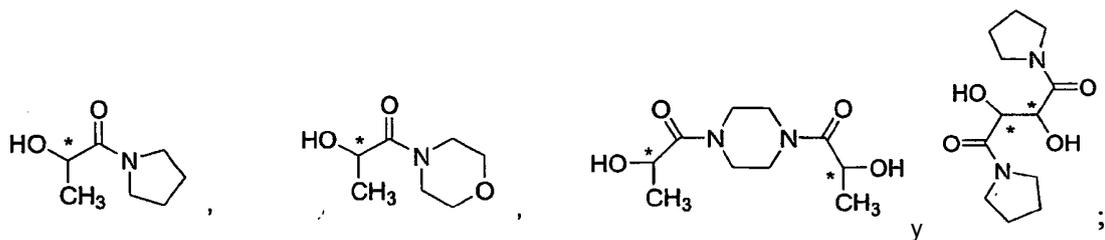
Esquema 2: Ruta general



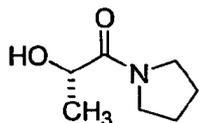
Así, el ácido fenilacético **x** se puede convertir en el derivado de ácido carboxílico activado y seguidamente halogenar con bromo molecular para dar haluro de α -bromofenilacetilo **xi** en dos etapas. El ácido fenilacético es preferentemente ácido halofenilacético, más preferentemente, ácido 4-halo-fenilacético y más preferentemente ácido 4-cloro-fenilacético.

Ejemplos de agentes de activación de carboxílico adecuados para uso en la presente invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, haluros de tionilo tales como cloruro de tionilo (SOCl_2); anhídridos tales como anhídrido trifluoroacético (TFAA) y reaccionantes generadores de tioéster. El agente de activación de carboxílico es preferentemente un haluro de tionilo y más preferentemente cloruro de tionilo. Este está disponible de forma comercial como líquido transparente y se puede usar puro o en un disolvente compatible.

El haluro de ácido se convierte a continuación en un éster quiral **xiii**, en el que R^1 es un auxiliar quiral alcohol. Se pueden usar una amplia gama de auxiliares quirales, incluyendo los divulgados en la sección de Ejemplos, más adelante. De preferencia, el auxiliar quiral usado da como resultado la preparación de únicamente un diastereómero de ácido α -(fenoxi)fenilacético. Se apreciará que el compuesto auxiliar quiral alcohol en sí mismo será de una pureza enantiomérica suficiente con el fin de proporcionar un derivado de ácido α -(fenoxi)fenilacético muy enriquecido enantioméricamente. De este modo, se prepara fácilmente un enantiómero en la posición α , por ejemplo, retirando el auxiliar quiral. En una realización particular, el auxiliar quiral es un compuesto alcohol quiral de la fórmula:



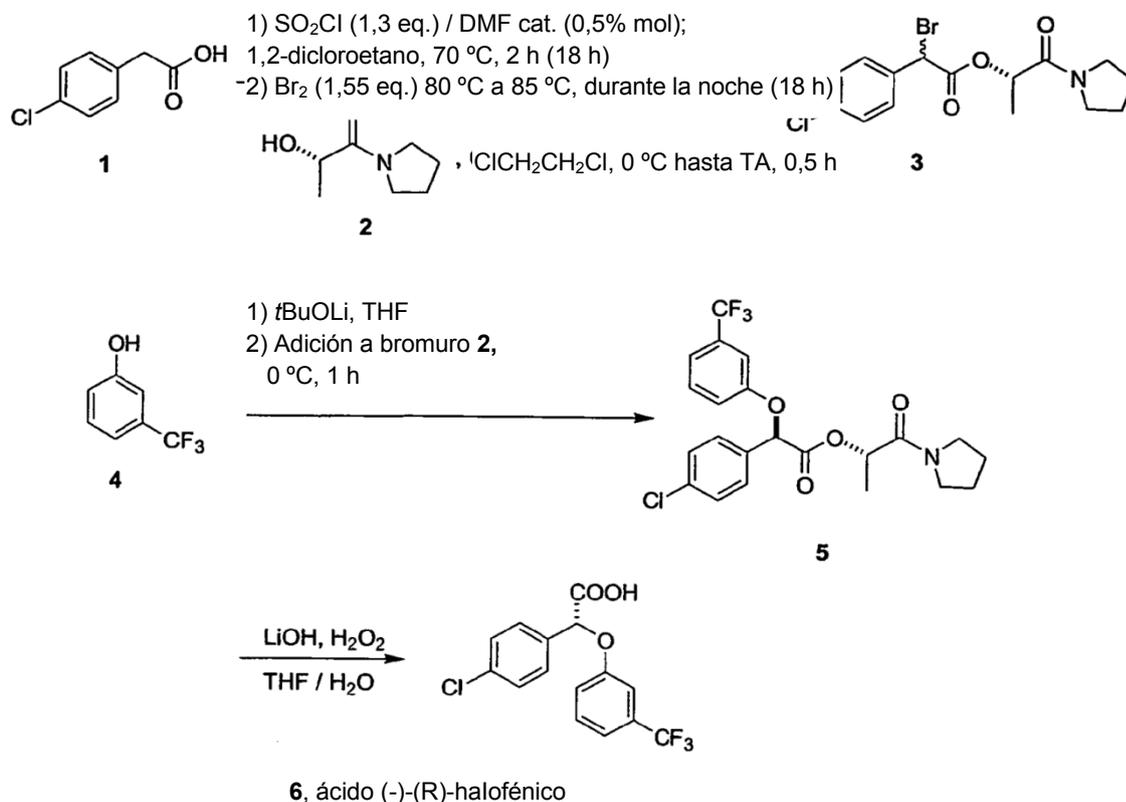
Preferentemente, el alcohol quiral tiene la fórmula:



- 5 La reacción de desplazamiento del éster **xi** con un compuesto **xii** de fenol sustituido de forma apropiada en presencia de una base, tal como un hidróxido, da el éster del ácido α -(fenoxi)fenilacético **xiii**. Ejemplos de bases que se pueden usar en la reacción de desplazamiento incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, hidróxidos, tales como hidróxido de litio, hidróxido potásico, hidróxido sódico y similares; alcóxidos, tales como alcóxido de litio, alcóxido potásico, alcóxido sódico y similares; y similares; hidruros, tales como hidruro de litio, hidruro potásico, hidruro sódico y similares; y similares.
- 10 La hidrólisis del éster del ácido α -(fenoxi)fenilacético **xiii** proporciona el ácido α -(fenoxi)fenilacético **xiv**. Ejemplos de agentes de hidrólisis que se pueden usar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, hidróxidos, tales como hidróxido de litio, hidróxido potásico, hidróxido sódico y similares, hidroperóxidos, tales como hidroperóxido de litio, hidroperóxido potásico, hidroperóxido sódico y similares, y similares.

Esta ruta de síntesis se muestra de forma específica en el Esquema 3 siguiente:

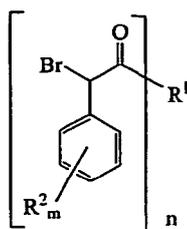
15 **Esquema 3: Síntesis estereoselectiva de ácido halofénico**



- 20 Por ejemplo, se puede tratar ácido 4-clorofenilacético **1** con cloruro de tionilo para activar el ácido carboxílico. Este se puede tratar con bromo para formar cloruro de 4-clorofenilacetilo. La esterificación se lleva a cabo de forma

convencional con (S)-N,N-tetrametilenlactamida **2**. Esta secuencia de reacción es particularmente ventajosa puesto que las reacciones se llevan a cabo convenientemente en un recipiente de reacción con una etapa de aislamiento. La reacción de desplazamiento del éster **3** con 3-trifluorometilfenol **4** en presencia de hidróxido potásico da el éster del ácido α -(fenoxi)fenilacético **5**. La hidrólisis del éster del ácido α -(fenoxi)fenilacético **5** con hidróxido de litio proporciona el ácido α -(fenoxi)fenilacético **6**. De este modo, se puede preparar el ácido (4-clorofenil)-(3-trifluorometilfenoxi)-acético, es decir, CPTA, en cinco etapas con un rendimiento aproximado de 73% después de cristalización en heptano.

Así, en una realización, la presente invención proporciona un procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (I):

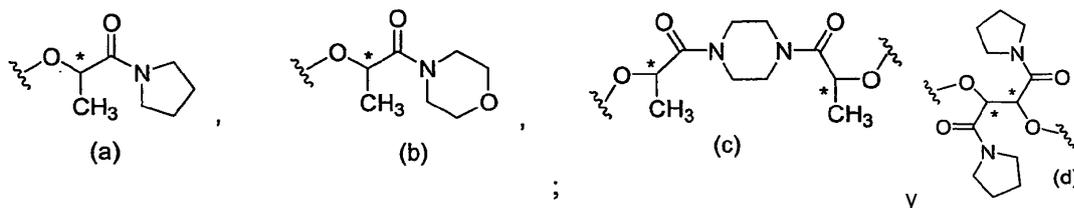


(I)

10

en la que

R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



15

cada R² es un miembro seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), amino, aminoalquilo (C₁-C₄), amido, amidoalquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alquil (C₁-C₄)sulfamilo, alcoxi (C₁-C₄), heteroalquilo (C₁-C₄), carboxi y nitro;

el subíndice n es 1 cuando R¹ tiene la fórmula (a) o (b) y 2 cuando R¹ tiene la fórmula (c) o (d);

el subíndice m es un número entero de 0 a 3;

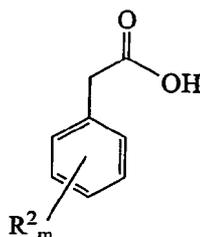
* indica un carbono que está enriquecido en una configuración estereoisomérica; y

20

la línea ondulada indica el punto de unión de R¹.

El procedimiento conlleva en general:

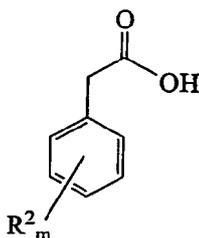
(a) activar el ácido carboxílico de un compuesto de fórmula (II):



(II)

con un agente activador de carboxílico en un disolvente compatible;

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (II):

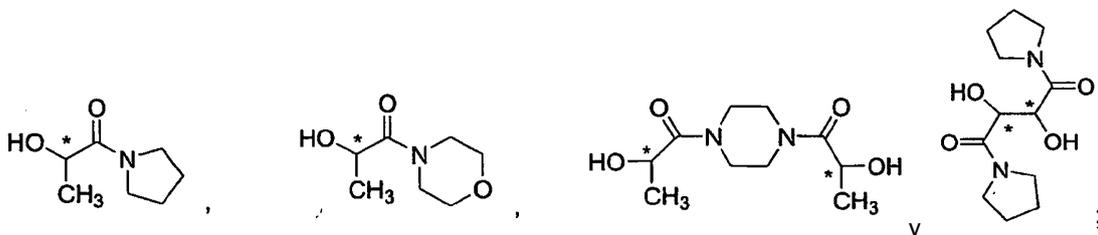


(II)

con un reaccionante activador de ácido carboxílico seleccionado del grupo que consiste en un haluro de tionilo, un anhídrido y un reaccionante generador de un tioéster; en un disolvente compatible

5 (b) bromar el producto de la etapa (a) con bromo en un disolvente compatible;

(c) esterificar el producto de la etapa (b) con un alcohol quiral seleccionado del grupo que consiste en:



en un disolvente compatible.

10 Los autores de la presente invención han encontrado que el agente de bromación usado en la preparación del ácido α -(fenoxi)fenilacético tiene un efecto significativo sobre la facilidad de aislamiento y rendimiento global del proceso. Por ejemplo, cuando se usa bromo en el proceso para preparar el compuesto ácido α -(fenoxi)fenilacético, se obtienen mayores rendimientos globales que usando otros agentes halogenantes. La cantidad de agente halogenante usado no es particularmente importante. La cantidad usada es de forma típica mayor de 1,00 equivalentes molares, preferentemente aproximadamente 1,5 equivalentes molares o más, más preferentemente
15 aproximadamente 1,55 equivalentes molares.

Las reacciones se llevan a cabo de forma típica en un disolvente compatible. Un disolvente compatible es uno que es inerte en las condiciones de reacción y puede disolver fácilmente los reaccionantes. Disolventes adecuados para las reacciones anteriores son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, disolventes adecuados para las reacciones de activación de ácido carboxílico, bromación y esterificación incluyen, aunque sin quedar limitados a los
20 mismos, disolventes apróticos, tales como alcanos halogenados, tetrahidrofurano, hidrocarburos aromáticos, dialquileteres y mezclas de los mismos. Un disolvente particularmente preferente es un alcano halogenado, más preferentemente 1, 2-dicloroetano.

En una realización, el proceso de bromación conlleva calentar la mezcla de reacción hasta una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 70 °C hasta la temperatura de ebullición de la solución, preferentemente de
25 aproximadamente 80 °C hasta aproximadamente 85 °C. El calentamiento se lleva a cabo hasta que se completa la reacción, que varía de forma típica de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 18 horas. A menores temperaturas, pueden ser necesarios mayores tiempos de reacción. Será fácilmente evidente para los expertos en la técnica que el progreso de esta y otras reacciones en el procedimiento de la presente invención se puede controlar por ejemplo, por HPLC y la reacción
30 considerarse completa cuando la cantidad de reaccionantes de partida sin reaccionar sea menor de aproximadamente 1%.

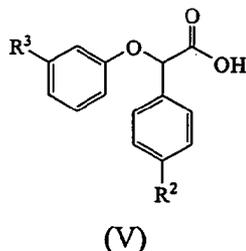
El bromo se puede eliminar antes de la adición del auxiliar quiral alcohol. Esto se puede realizar conectando el recipiente de reacción a una bomba de vacío y eliminando el bromo a presión reducida. La presión, velocidad y grado de eliminación no es particularmente importante.

35 La solución se puede enfriar antes y/o después de que se añada el auxiliar quiral alcohol. Esto posibilita la naturaleza exotérmica de la reacción de esterificación. La velocidad y grado de enfriamiento de la solución de reacción no son particularmente importantes. En una realización, la reacción de esterificación conlleva enfriar la mezcla de reacción hasta una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 0 °C hasta temperatura

ambiente. La reacción se lleva a cabo hasta que se completa, lo cual varía de forma típica de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 minutos, de forma típica, aproximadamente 30 minutos.

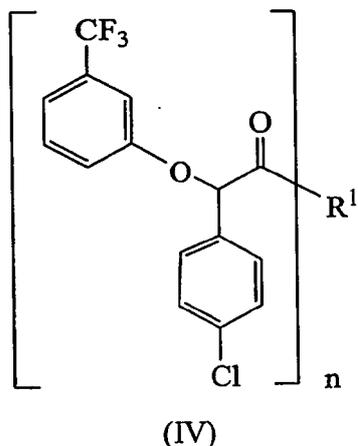
En una realización, este procedimiento se puede realizar en un recipiente de reacción. En otra realización, solo se aísla el producto final, el compuesto de fórmula (I).

- 5 En particular, los procedimientos de la presente invención se refieren a intermedios en la síntesis de ácidos α -(fenoxi)fenilacéticos de fórmula (V):



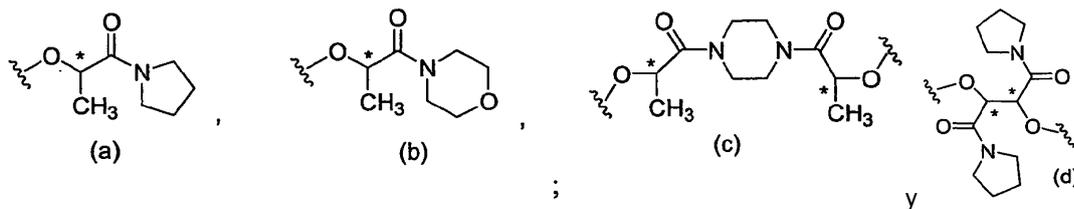
- 10 en la que R^3 es haloalquilo y R^2 es haluro. En una realización particular, los procedimientos de la presente invención se refieren a la síntesis de ácido α -(fenoxi)fenilacético de Fórmula I, o preferentemente de Fórmula V, en la que R^2 es cloro. En otra realización, los procedimientos de la presente invención se refieren a la síntesis de ácido α -(fenoxi)fenilacético de Fórmula I, o preferentemente de Fórmula V, en la que R^3 es preferentemente trifluorometilo. En otra realización más de la presente invención, los procedimientos se refieren a la síntesis estereoselectiva de compuestos de Fórmula V en la que R^2 es Cl y R^3 es CF_3 por ejemplo, ácido halofénico.

- 15 En una realización particular, se sintetizan usando un auxiliar quiral compuestos del ácido α -(sustituido)fenilacético de la fórmula (IV):



en la que

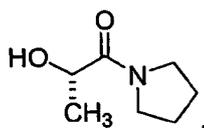
R^1 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



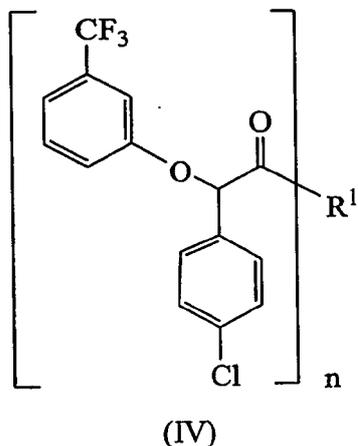
- 20 el subíndice n es 1 cuando R^1 tiene la fórmula (a) o (b) y 2 cuando R^1 tiene la fórmula (c) o (d);

* indica un carbono que está enriquecido en una configuración estereoisomérica; y

la línea ondulada indica el punto de unión de R^1 . Un compuesto particularmente preferente de Fórmula I y IV anteriores es en el que R^1 es

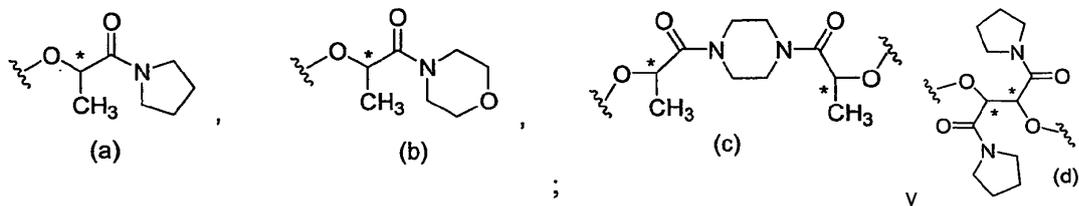


De forma inesperada, compuestos del ácido α -(sustituido)fenilacético de la fórmula (IV):



en la que

- 5 R^1 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



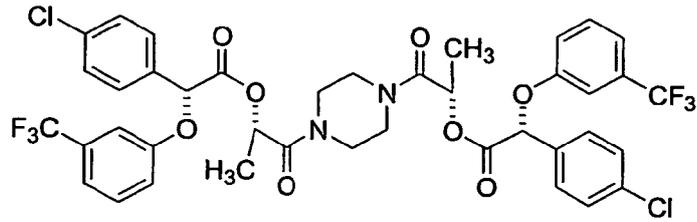
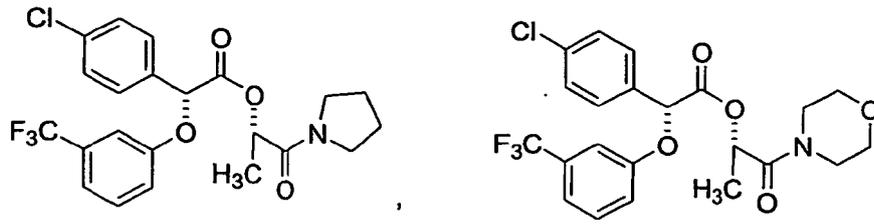
el subíndice n es 1 cuando R^1 tiene la fórmula (a) o (b) y 2 cuando R^1 tiene la fórmula (c) o (d);

* indica un carbono que está enriquecido en una configuración estereoisomérica; y

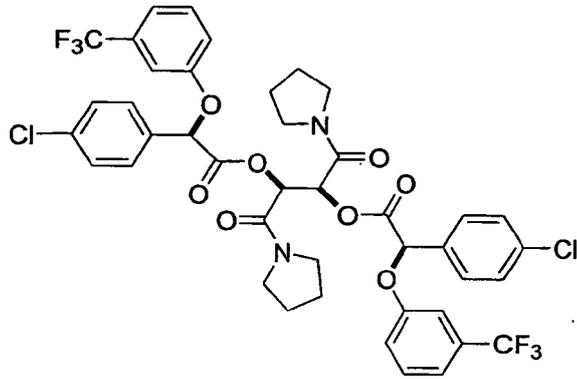
la línea ondulada indica el punto de unión de R^1 ;

- 10 se producen con alta estereoselectividad y con alto rendimiento. Con el fin de que sean deseables desde el punto de vista económico, los procedimientos de la presente invención proporcionan al menos aproximadamente 50% de rendimiento del enantiómero deseado, preferente al menos aproximadamente 60%, más preferentemente al menos aproximadamente 70% y, lo más preferentemente, al menos aproximadamente 75%.

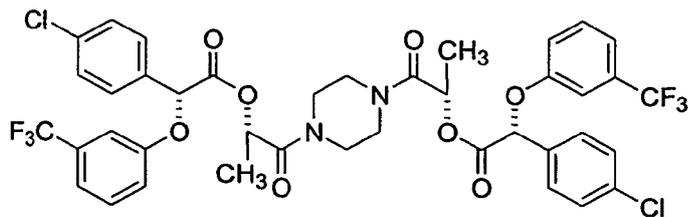
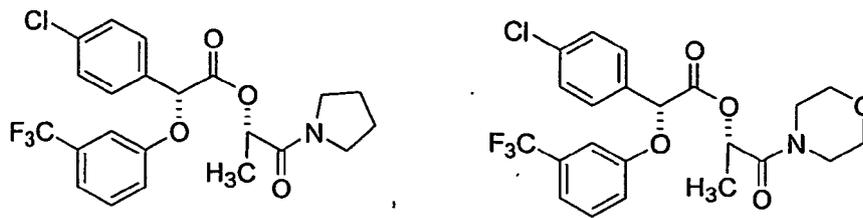
En una realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



y

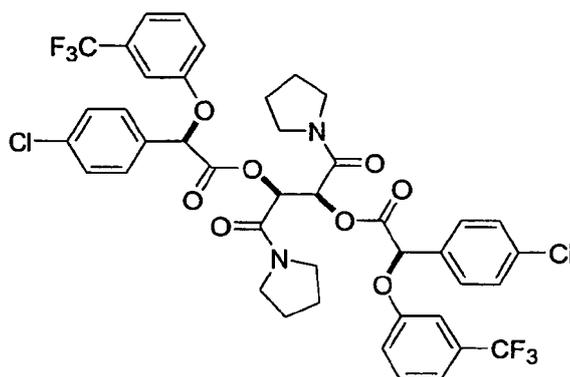


en los que las líneas de trazos y en negrita indican la estereoquímica relativa del compuesto. En otra realización el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



5

y



en los que las líneas de trazos y en negrita indican la estereoquímica absoluta del compuesto.

- Se apreciará que, aunque los procedimientos de la presente invención se describen con referencia al enriquecimiento del enantiómero (-) del ácido halofénico, los procedimientos de la presente invención también son de aplicación para enriquecer el enantiómero (+). El procedimiento de la presente invención proporciona esencialmente un compuesto enriquecido en el enantiómero (-) en base al enriquecimiento enantiomérico del auxiliar quiral y a la estereoselectividad de la reacción. El uso del enantiómero (+) se puede realizar fácilmente mediante el uso del enantiómero opuesto del auxiliar quiral alcohol. Por ejemplo, se puede preparar el enantiómero (+) usando (R)-N,N-tetrametilenlactamida.
- 10 El auxiliar quiral se puede recuperar de la etapa de conversión antes descrita y volverse a usar/reciclarse. Así, el proceso de la presente invención conduce el mismo fácilmente a un tipo de procedimiento de reciclado.

IV. Síntesis de auxiliares quirales alcohol

En el Esquema 4 siguiente se muestra un procedimiento para la producción del auxiliar quiral alcohol **2**.

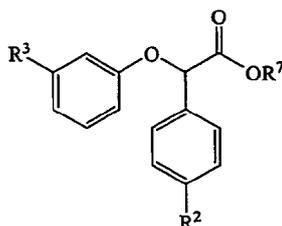
Esquema 4: Síntesis del auxiliar quiral



- 15 La reacción del éster láctico **7** con un exceso de la amina cíclica apropiada da el auxiliar quiral **2**. Usando un exceso de amina cíclica por equivalente de éster la conversión es alta y se minimiza el grado de racemización. Por ejemplo, la pirrolidina **8** (es decir, en la que R^6 se combina para formar un anillo de cinco miembros) es particularmente ventajosa como pirrolidina y es un buen disolvente para el éster láctico y la reacción se lleva a cabo convenientemente pura. De este modo, se puede preparar, (S)-N,N-tetrametilenlactamida en una etapa con un rendimiento aproximado de 95%.

V. Utilidad del ácido α -(fenoxi)fenilacético enantioméricamente enriquecido

- Los compuestos del ácido α -(fenoxi)fenilacético enantioméricamente puro son intermediarios útiles en la preparación de una diversidad de compuestos farmacéuticamente activos, incluyendo compuestos del ácido α -(fenoxi)fenilacético enantioméricamente divulgados en la solicitud de patente de Estados Unidos nº 10/656,567 y en la patente de Estados Unidos nº 6,262,118. Así, otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para la producción enantioselectiva de un compuesto del ácido α -(fenoxi)fenilacético de la fórmula:



VI

a partir de un compuesto del ácido α -(fenoxi)fenilacético de Fórmula V, en la que R^3 es alquilo o haloalquilo, R^2 es halo y R^7 es heteroalquilo, preferentemente N-acetil 2-aminoetilo (es decir, un resto de la fórmula -CH₂CH₂NHC(=O)CH₃). El procedimiento conlleva la síntesis de forma estereoselectiva de un compuesto del ácido α -(fenoxi)fenilacético de Fórmula V como se ha descrito antes y hacer reaccionar el ácido α -(fenoxi)fenilacético enantioméricamente enriquecido con un reaccionante activador de ácido carboxílico. Reaccionantes activadores de ácido carboxílico adecuados incluyen haluros de tionilo (por ejemplo, cloruro de tionilo), anhídridos (por ejemplo, TFAA), reaccionantes generadores de tioéster, y otros reaccionantes activadores de ácido carboxílico conocidos por los expertos en la técnica.

El ácido α -(fenoxi)fenilacético activado se hace reaccionar seguidamente con un compuesto de la fórmula $(R^7-O)_wM$, por ejemplo, derivado de N-acetil etanolamina, para producir el compuesto de ácido α -(fenoxi)fenilacético enantioméricamente enriquecido de Fórmula VI, en la que R^7 es como se define antes, M es hidrógeno o un metal, por ejemplo, Na, K, Li, Ca, Mg, Cs, etc. y el subíndice w es el estado de oxidación de M. Los autores de la presente invención han descubierto que la reacción entre el ácido activado y los compuestos de fórmula $(R^7-O)_wM$ se puede llevar a cabo sin una racemización significativa.

Otros objetos, ventajas y nuevas características de esta invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir del examen de los siguientes ejemplos de la misma, que no pretenden ser limitantes.

Ejemplos

Agentes reaccionantes e instalación experimental

A no ser que se indique de otro modo, los agentes reaccionantes y disolventes se adquirieron de Aldrich Chemical o Fisher Scientific. Las operaciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno positiva. Para regular las temperaturas de la camisa en los reactores de vidrio con drenaje en el fondo y paredes rectas y encamisadas se usó un ordenador de control del proceso Camile unido a un sistema de calentamiento y recirculación. A no ser que se indique de otro modo, los disolventes se eliminaron usando un evaporador rotatorio de Buchi a 15 a 25 torr con una temperatura de baño de hasta 40 °C. Las muestras sólidas se secaron en una estufa de vacío a 40 °C, de 15 a 25 torr. Para las destilaciones a vacío se usó una bomba de vacío Cenco HYVAC para suministrar el vacío menor de 1 torr. Los niveles de agua se determinaron por análisis de Karl Fisher usando un aparato Metrohm 756 KF Coulometer y reactivo HYDRANAL Coulomat AG. Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato de puntos de fusión Mettler Toledo FP62. El pH se midió usando un pH metro calibrado Orion Model 290A. Los espectros de RMN de protón y de ¹³C se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 MHz.

El análisis de HPLC quiral se llevó a cabo a $\lambda = 240$ nm inyectando 10 μ l de muestra disuelta en la fase móvil en una columna (R,R)WHELK-O de 1,5 μ m 250 x 4,6 mm (Regis Technologies) y eluyendo con un caudal de 1,0 ml/min de 95/5/0,4 (v/v/v) hexanos/2-propanol/ácido acético.

El análisis de HPLC aquiral se llevó a cabo a $\lambda = 240$ nm inyectando 5 μ l de muestra disuelta en la fase móvil en una columna Phenomenex LUNA 5 μ m C18(2) 250 x 4,6 mm a 25 °C. Se usó un caudal de 1,5 ml/min del gradiente partiendo de 66% en volumen de agua/34% en volumen de acetonitrilo/0,1% en volumen de ácido trifluoracético y aumentando linealmente hasta 26% en volumen de agua/74% en volumen de acetonitrilo/0,1% en volumen de ácido trifluoracético a 20 minutos.

Para el análisis de soluciones ácidas de ésteres, tales como halofenato, se usó acetonitrilo como disolvente de inyección. Cuando se determinó, las concentraciones de producto para halofenato se evaluaron por ensayo de HPLC usando el procedimiento de patrón externo y el procedimiento de análisis aquiral en concentraciones de muestra menores de 2,5 mg/ml.

Ejemplo 1 : Síntesis de un auxiliar quiral alcohol.

(S)-N,N-Tetrametilenlactamida (2)

Se añadió pirrolidina (120 g, 1,69 mol; 2 eq.) gota a gota a 100 g (0,847 mol) de etil (S)-(-)-lactato a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de eliminar el exceso de pirrolidina y etanol resultante a vacío, el residuo oleoso se purificó con destilación (104 °C, 2 mmHg) dando 113 g (93%) de (S)-N,N-tetrametilenlactamida (2) como un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 4,30 (1H, q, J= 6,63 Hz), 3,74 (1H, ancho, OH), 3,31-3,61 (4H, m), 1,85-2,03 (4H, m), 1,34 (1H, d, J= 6,24 Hz) ppm.

Ejemplo 2: Preparación de (-)-halofenato (6)

Preparación del compuesto (3)

A un matraz de tres bocas de 2 litros al aire, sumergido en un baño de aceite y provisto de un embudo de adición y un condensador se añadieron 500 ml de 1,2-dicloroetano anhidro, ácido 4-clorofenilacético (174,04 g 98%, 1,0 mol (Acros)) en una porción, DMF (0,40 ml, aproximadamente 0,5 mol%) en una porción y cloruro de tionilo (95 ml, 1,3 mol, 1,3 eq.) durante ~ 1 minuto.

La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C (temperatura del baño de aceite) durante 15 minutos. Comenzó una generación intensa de gas aproximadamente 5 minutos después de calentar (a ~40-45 °C). La generación intensa de gas disminuyó hasta una corriente estacionaria y luego cesó la generación de gas. Después de agitar a 70 °C durante 2 horas, se añadió bromo (80 ml, aproximadamente 249 g, 1,55 mol; 1,55 eq.) a la solución amarillo pálido resultante (a 65 °C) durante ~ 1 minuto dando una solución color pardo. La reacción se agitó a 80 °C a 85 °C (temperatura del baño de aceite) durante la noche (aproximadamente 18 horas) y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Esta solución de cloruro de α -bromo ácido se almacenó a temperatura ambiente y se usó en la etapa siguiente de formación de éster sin purificación posterior.

La solución del cloruro de ácido bruto (138 g, ~ 0,138 mol) en 1,2-dicloroetano preparada antes se diluyó con 100 ml de 1,2-dicloroetano. Se eliminó por destilación a vacío el exceso de bromo hasta que quedaban aproximadamente 100 ml de solución. La solución de cloruro de ácido se añadió entonces gota a gota a una solución de (S)-N,N-tetrametilenlactamida (20,1 g, 0,140 mol) y trietilamina (14,78 g, 0,147 mol) en 100 ml de 1,2-dicloroetano a 0 °C. La mezcla color pardo resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con 100 ml de Na₂S₂O₃ al 10% y luego con NaHCO₃ saturado (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró a vacío dando 45,8 g de producto bruto como un aceite pardo que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Preparación del compuesto (6)

A una solución de α,α,α -trifluoro-m-cresol (3,3 g; 0,0204 mol) en THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se añadió, gota a gota, *tert*-butóxido de litio (20 ml de una solución 1,0 M en THF; 0,02 mol). La solución de fenóxido de litio resultante se añadió gota a gota a una solución de bromuro **3** (bruto, 7,5 g; 0,02 mol) en 40 ml de THF a -5 °C. Después de agitar a -5 °C durante 1 hora, se añadió a temperatura ambiente durante 20 minutos una solución previamente mezclada de peróxido de hidrógeno (Fisher 30%; 105 ml, 0,4 mol) y LiOH·H₂O (21 g, 0,05 mol) en agua (50 ml). La reacción se agitó a 0-4 °C durante 1 hora, se inactivó con bisulfito sódico acuoso saturado (150 ml), luego se añadió HCl 1N para ajustar el pH de la solución hasta aproximadamente 2. El THF se eliminó por destilación a vacío y luego se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó dando 7 g del ácido bruto. El ácido bruto se cristalizó en heptano dando 4,6 g de un sólido blanco. Análisis HPLC quiral enantiómeros 96,5:3,5.

La preparación de ácido halofénico se puede llevar a cabo usando condiciones similares con otros auxiliares quirales enumerados antes.

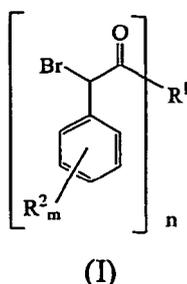
30 Ejemplo 3: Preparación alternativa de halofenato (6)

A una solución de α,α,α -trifluoro-m-cresol (6,71 g; 0,041 mol) en THF anhidro (20 ml) y tolueno (30 ml) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de litio hidratado (1,68 g, 40 mmol). El disolvente se eliminó después de 1 hora y el residuo se disolvió en 30 ml de THF anhidro (30 ml). La solución resultante de fenóxido de litio se añadió gota a gota a una solución de bromuro **3** (bruto, 14,9 g; 0,04 mol) y NaI (0,3g) en 100 ml de THF con agitación a temperatura ambiente durante 1 h a -5 °C y durante otras 3 horas más a -5 °C a 0 °C. La RMN de ¹H mostró la desaparición del bromuro **3**.

Se añadió peróxido de hidrógeno (Fisher 30%; 209 ml, 0,8 mol) a una solución de hidróxido de litio (4,2 g, 0,09 mol) en agua (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Esta solución se añadió entonces lentamente a una solución fría de lactamida **4** en THF a 0 °C. La reacción se agitó a 0-4 °C durante 1 hora, se inactivó con HCl 1N y se ajustó hasta 2. Se eliminó el THF por destilación a vacío y luego se destiló la mezcla de reacción con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua, Na₂S₂O₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó dando un ácido bruto. El ácido bruto se cristalizó en heptano dando 8,4 g de un sólido blanco. (Enantiómeros 99:1, determinado por HPLC quiral).

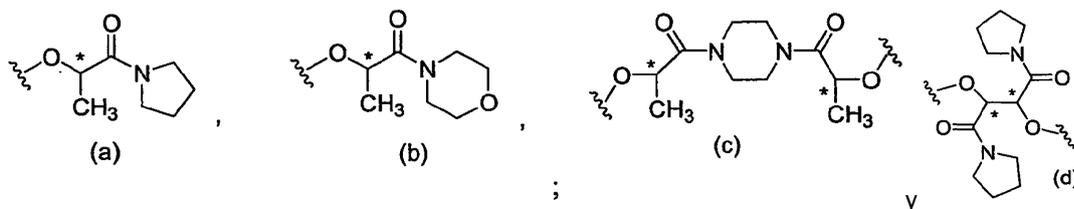
REIVINDICACIONES

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



5 en la que

R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



10 cada R² es un miembro seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), amino, aminoalquilo (C₁-C₄), amido, amidoalquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alquil (C₁-C₄)sulfamilo, alcoxi (C₁-C₄), heteroalquilo (C₁-C₄), carboxi y nitro;

el subíndice n es 1 cuando R¹ tiene la fórmula (a) o (b) y 2 cuando R¹ tiene la fórmula (c) o (d);

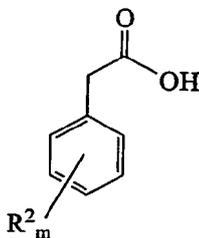
el subíndice m es un número entero de 0 a 3;

* indica un carbono que está enriquecido en una configuración estereoisomérica; y

la línea ondulada indica el punto de unión de R¹;

15 comprendiendo el procedimiento:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (II):

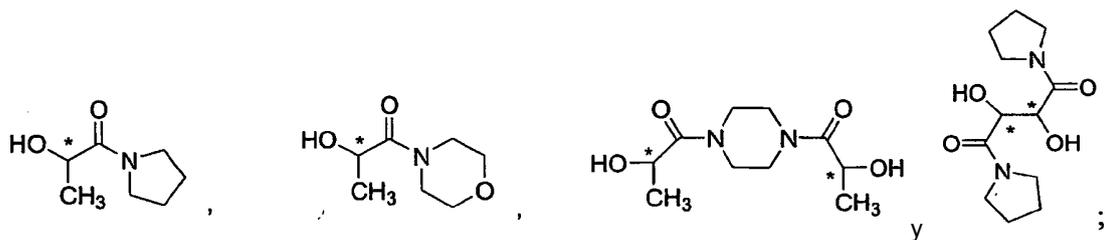


(II)

con un reaccionante activador de ácido carboxílico seleccionado del grupo que consiste en un haluro de tionilo, un anhídrido y un reaccionante generador de tioéster; en un disolvente compatible

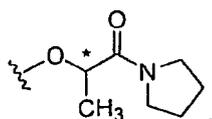
20 (b) bromar el producto de la etapa (a) con bromo en un disolvente compatible;

(c) esterificar el producto de la etapa (b) con un alcohol quiral seleccionado del grupo que consiste en:

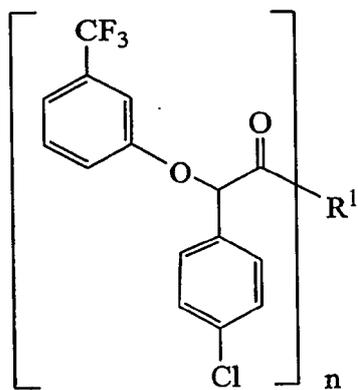


en un disolvente compatible para producir estereoselectivamente un compuesto de fórmula (I).

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R¹ es



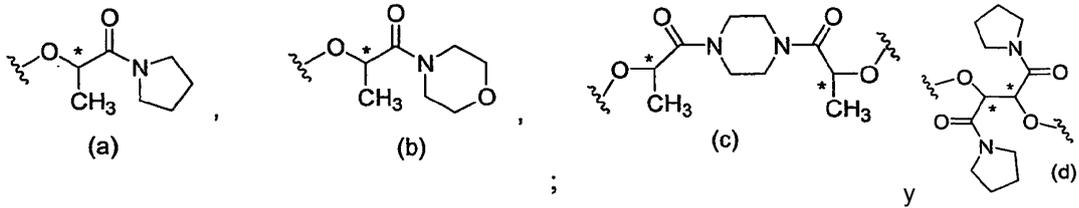
- 5 3. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) es ácido 4-clorofenilacético.
4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de activación de carbonilo es haluro de tionilo.
- 10 5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de activación de carbonilo es cloruro de tionilo.
6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que está presente bromo en una concentración de al menos 1,00 equivalente molar la cantidad del compuesto de fórmula (II).
7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente es un disolvente alcano halogenado.
- 15 8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente es 1,2-dicloroetano.
9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichas condiciones comprenden llevar a cabo la bromación a una temperatura de al menos 70 °C.
- 20 10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además eliminar el bromo en exceso a presión reducida antes de dicha etapa (c).
11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento se lleva a cabo en un recipiente de reacción.
12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que solo se aísla el compuesto de Fórmula (I).
- 25 13. Un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

en la que

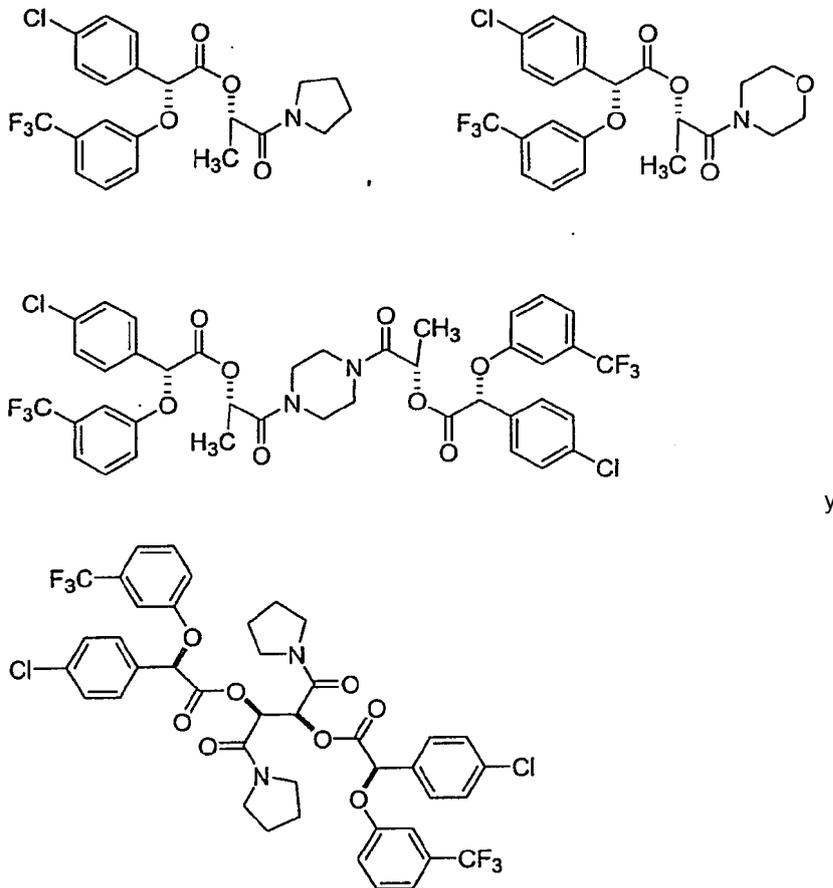
R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



el subíndice n es 1 cuando R¹ tiene la fórmula (a) o (b) y 2 cuando R¹ tiene la fórmula (c) o (d);

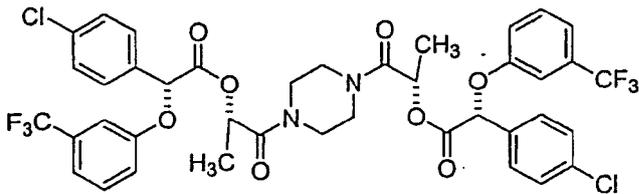
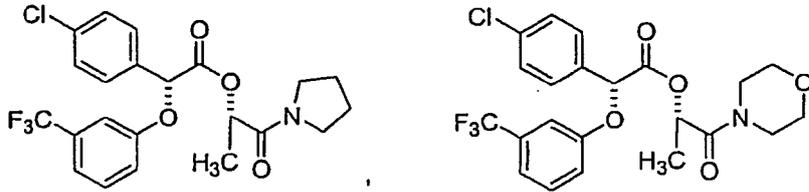
- 5 * indica un carbono que está enriquecido en una configuración estereoisomérica; y la línea ondulada indica el punto de unión de R¹.

14. Un compuesto seleccionado del grupo que tiene la fórmula:

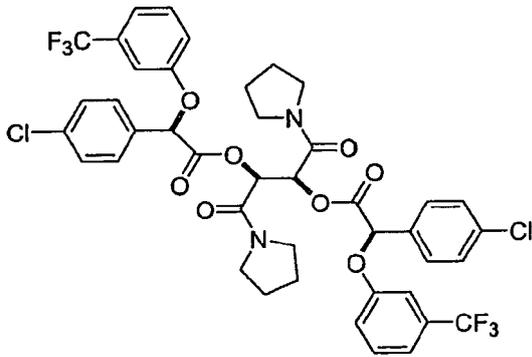


- 10 en las que las líneas de trazos y en negrita indican la estereoquímica relativa del compuesto.

15. Un compuesto seleccionado del grupo que tiene la fórmula:



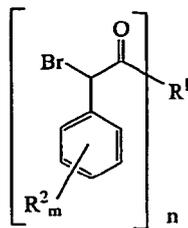
y



en las que las líneas de trazos y en negrita indican la estereoquímica absoluta del compuesto.

5 16. Una composición que comprende un compuesto de las reivindicaciones 14 o 15 en un exceso enantiomérico de al menos 95%.

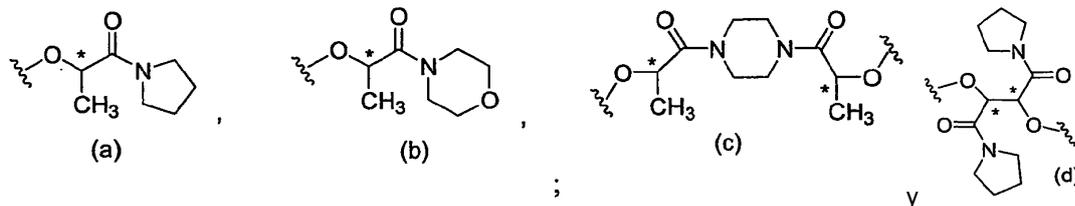
17. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

10 R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



cada R^2 es un miembro seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), amino, aminoalquilo (C₁-C₄), amido, amidoalquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alquil (C₁-C₄)sulfamilo, alcoxi (C₁-C₄), heteroalquilo (C₁-C₄), carboxi y nitro;

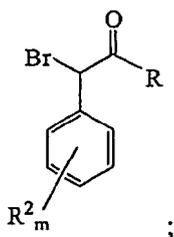
5 el subíndice n es 1 cuando R^1 tiene la fórmula (a) o (b) y 2 cuando R^1 tiene la fórmula (c) o (d);

el subíndice m es un número entero de 0 a 3;

* indica un carbono que está enriquecido en una configuración estereoisomérica; y

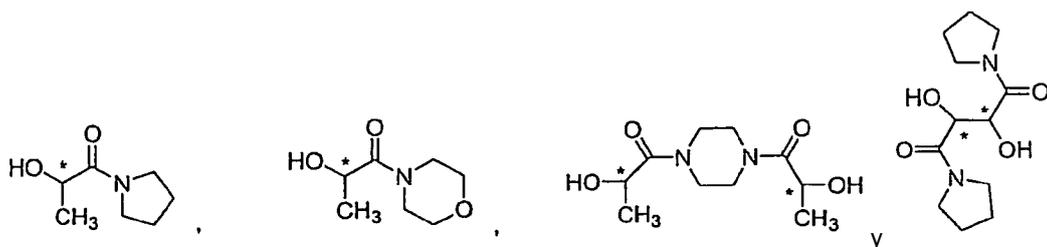
la línea ondulada indica el punto de unión de R^1 ;

comprendiendo el procedimiento esterificar un compuesto de fórmula:



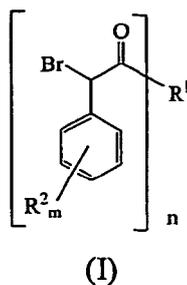
10

en la que R es un haluro, o cuando se combina con el carbonilo al que está unido es un anhídrido o grupo tioéster; en un disolvente compatible con un alcohol quiral seleccionado del grupo que consiste en:



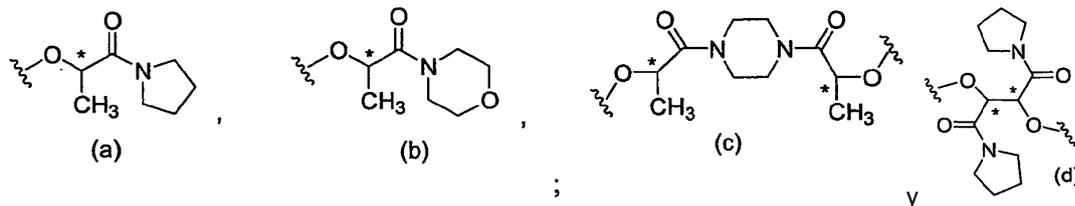
en un disolvente compatible para producir estereoselectivamente un compuesto de fórmula (I).

15 18. Un procedimiento para la preparación de (-)-halofenato que comprende i) preparar un compuesto de fórmula (I):



en la que

R^1 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



cada R^2 es un miembro seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), amino, aminoalquilo (C_1-C_4), amido, amidoalquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)sulfonilo, alquil (C_1-C_4)sulfamilo, alcoxi (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), carboxi y nitro;

5 el subíndice n es 1 cuando R^1 tiene la fórmula (a) o (b) y 2 cuando R^1 tiene la fórmula (c) o (d);

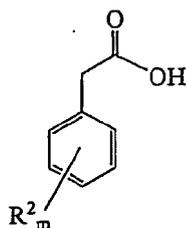
el subíndice m es un número entero de 0 a 3;

* indica un carbono que está enriquecido en una configuración estereoisomérica; y

la línea ondulada indica el punto de unión de R^1 ;

comprendiendo el procedimiento:

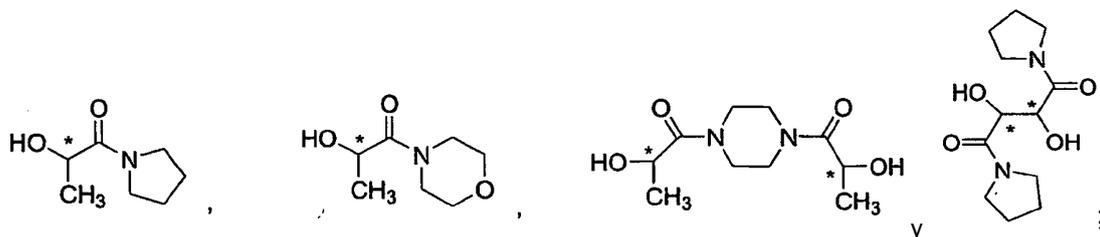
10 (a) poner en contacto un compuesto de fórmula (II):



con un reaccionante activador de ácido carboxílico seleccionado del grupo que consiste en haluros de tionilo, anhídridos y reaccionantes generadores de tioéster; en un disolvente compatible

(b) bromar el producto de la etapa (a) con bromo en un disolvente compatible;

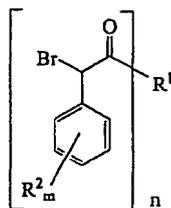
15 (c) esterificar el producto de la etapa (b) con un alcohol quiral seleccionado del grupo que consiste en:



en un disolvente compatible para producir estereoselectivamente un compuesto de fórmula (I); y seguidamente convertir el producto de dicha(s) etapa(s) e (-)-halofenato.

19. Un procedimiento para la preparación de (-)-halofenato que comprende i) preparar un compuesto de fórmula (I):

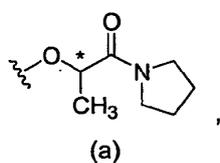
20



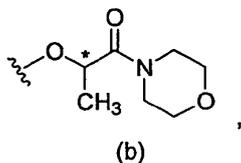
(I)

en la que

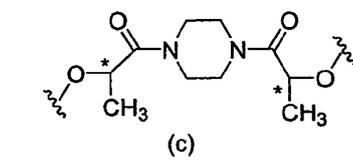
R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



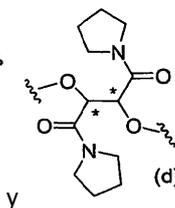
(a)



(b)



(c)



(d)

- 5 cada R² es un miembro seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), amino, aminoalquilo (C₁-C₄), amido, amidoalquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alquil (C₁-C₄)sulfamilo, alcoxi (C₁-C₄), heteroalquilo (C₁-C₄), carboxi y nitro;

el subíndice n es 1 cuando R¹ tiene la fórmula (a) o (b) y 2 cuando R¹ tiene la fórmula (c) o (d);

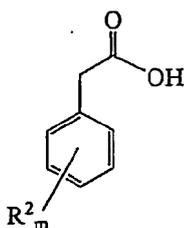
el subíndice m es un número entero de 0 a 3;

- 10 * indica un carbono que está enriquecido en una configuración estereoisomérica; y

la línea ondulada indica el punto de unión de R¹;

comprendiendo el procedimiento:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (II):

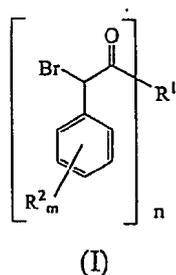


(II)

- 15 con un reaccionante activador de ácido carboxílico seleccionado del grupo que consiste en haluros de tionilo, anhídridos y reaccionantes generadores de tioéster; en un disolvente compatible;

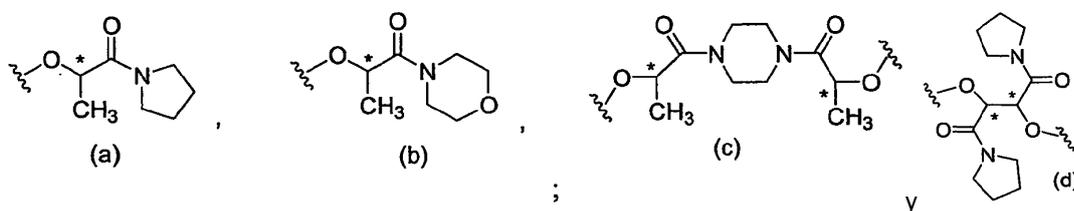
(b) bromar el producto de la etapa (a) con bromo en un disolvente compatible; y seguidamente convertir el producto de dicha(s) etapa(s) en (-)-halofenato.

20. Un procedimiento para la preparación de (-)-halofenato que comprende i) preparar un compuesto de fórmula (I):



en la que

R¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en:



- 5 cada R² es un miembro seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, haloalquilo (C₁-C₄), amino, aminoalquilo (C₁-C₄), amido, amidoalquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alquil (C₁-C₄)sulfamilo, alcoxi (C₁-C₄), heteroalquilo (C₁-C₄), carboxi y nitro;

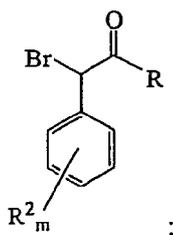
el subíndice n es 1 cuando R¹ tiene la fórmula (a) o (b) y 2 cuando R¹ tiene la fórmula (c) o (d);

el subíndice m es un número entero de 0 a 3;

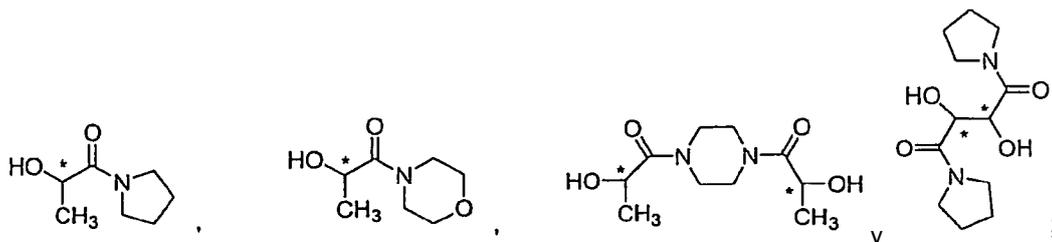
- 10 * indica un carbono que está enriquecido en una configuración estereoisomérica; y

la línea ondulada indica el punto de unión de R¹;

comprendiendo el procedimiento esterificar un compuesto de fórmula:



- 15 en la que R es un haluro, o, cuando se combina con el carbonilo al que está unido, es un anhídrido o grupo tioéster; en un disolvente compatible con un alcohol quiral seleccionado del grupo que consiste en:



en un disolvente compatible para producir estereoselectivamente un compuesto de fórmula (I); y seguidamente convertir el producto de dicha(s) etapa(s) en (-)-halofenato.