



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0616188-0 A2



* B R P I 0 6 1 6 1 8 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 21/09/2006
(43) Data da Publicação: 14/06/2011
(RPI 2110)

(51) Int.CI.:

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

(54) Título: MÉTODOS PARA PREPARAR UM COMPOSTO, E PARA PREPARAR (-)-HALOFENATO, COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 20/09/2006 US 11/525,200, 23/09/2005 US 60/720,300

(73) Titular(es): METABOLEX, INC.

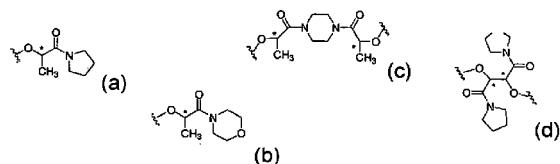
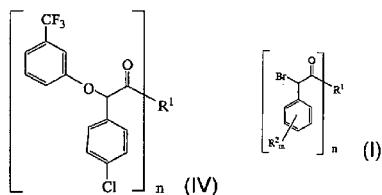
(72) Inventor(es): Jingyuan Ma, Peng Cheng, Xin Chen, Yan Zhu, Zuchun Zhao

(74) Procurador(es): Momsen, Leonards & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006036928 de 21/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/038243 de 05/04/2007

(57) Resumo: MÉTODOS PARA PREPARAR UM COMPOSTO, E PARA PREPARAR (-)-HALOFENATO, COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO. A presente invenção provê um composto de fórmula (IV) e métodos para produzir um composto de ácido a(fenoxi) fenilacético da fórmula: em que R¹ é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de: cada R² é um membro independentemente selecionado dentre o grupo consistindo de (C₁-C₄) alquila, halo, (C₁-C₄) haloalquila, amino, (C₁-C₄) aminoalquila, amido, (C₁-C₄) amidoalquila, (C₁-C₄) sulfonilalquila, (C₁-C₄) sulfamilalquila, (C₁-C₄) alcóxi, (C₁-C₄) heteroalquila, carbóxi e nitro; o subscrito n é 1 quando R¹ tem a fórmula (a) ou (b) e 2 quando R¹ tem a fórmula (c) ou (d); o subscrito m é um inteiro de 0 a 3; * indica um carbono que é enriquecido em configuração estereoisomérica, e a linha ondulada indica o ponto de fixação de R¹; e compostos.



“MÉTODOS PARA PREPARAR UM COMPOSTO, E PARA PREPARAR
(-)-HALOFENATO, COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO”

REFERÊNCIAS CRUZADAS A PEDIDOS
RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica o benefício do pedido de patente US 60/720 300 depositado em 23 de setembro de 2005, e o benefício de pedido de patente US no. ainda não designado, depositado em 20 de setembro de 2006 e intitulado "PROCESS FOR THE STEREOSELECTIVE PREPARATION OF (-)-HALOFENATE AND DERIVATIVES THEREOF (número do Agente 10 016325- 020510 US), cujos conteúdos são incorporados aqui por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um processo estereosseletivo para a preparação de (-)- halofenato (ácido 4-cloro- α - (3-trifluorometilfenóxi) fenil acético) e intermediários dos mesmos.

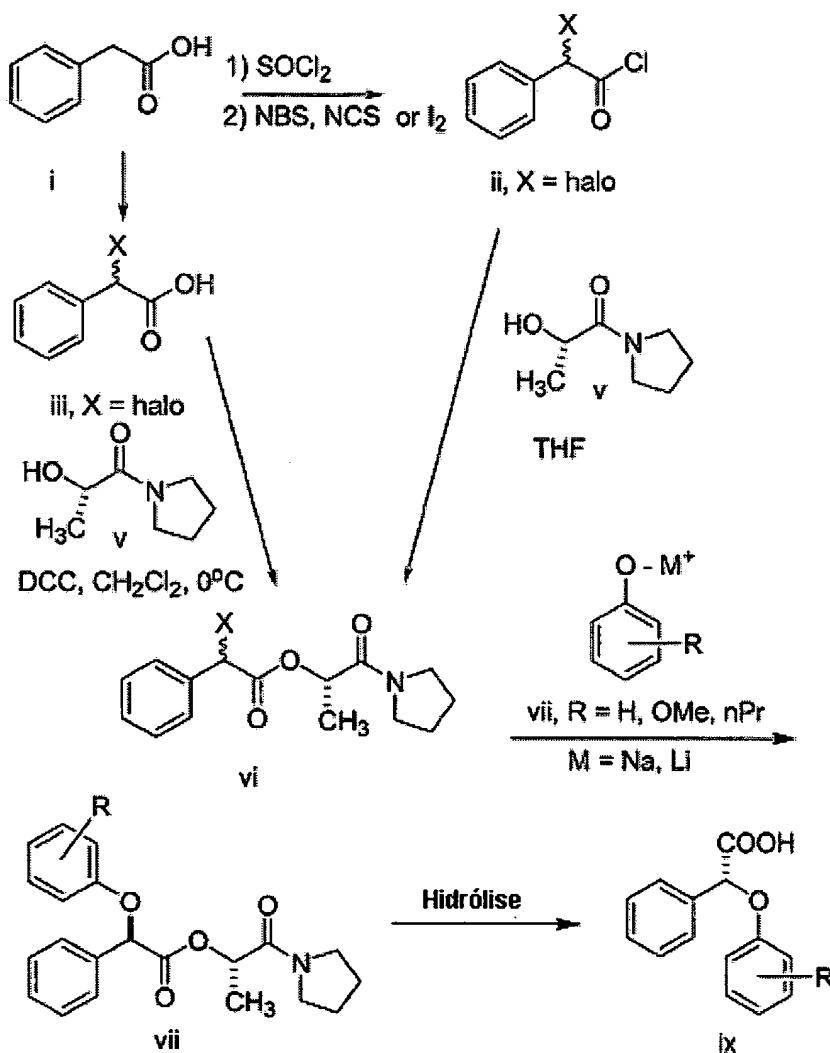
15 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os ésteres e derivados de amidas de ácido (-)- 4 -cloro- α -(3-trifluorometil fenóxi) fenilacético (ácido halofênico) são compostos quirais e são utilizáveis na melhora de várias condições fisiológicas, incluindo condições associadas com deposição de lipídeos no sangue, diabete tipo II e hiperlipidemia (ver, por exemplo pedido de patente US 10/656 567 e patente US 6 262 118 que são incorporados aqui por referência em sua totalidade). O ácido halofênico contém um centro quiral único em um átomo de carbono assimetricamente substituído alfa para o átomo de carbono de carbonila, e assim existem em duas formas enantioméricas. Verificou-se que o (-) enantiômero de ácido halofênico é cerca de vinte vezes menos ativo em sua capacidade de inibir o citocromo P450 2C9 comparado com o (+) enantiômero. Id. A administração de um ácido halofênico racêmico ou seus derivados pode levar a vários problemas de interação de drogas com outras drogas, incluindo anticoagulantes, agentes anti-inflamatórios e outros

fármacos, que são metabolizados por esta enzima. Id. É desejável administrar o (-) enantiômero do ácido halofênico ou seus derivados que é substancialmente isento do (+) enantiômero para reduzir a possibilidade de interações com drogas. Assim, formas enantiomericamente enriquecidas de ácidos α (fenóxi) fenilacéticos ou seus derivados são intermediários químicos valiosos para a preparação de compostos farmacêuticos.

Como mostrado abaixo, várias vias sintéticas para fazer os derivados de ácido α -(fenóxi) fenilacético foram registradas na literatura. Infelizmente, estes moléculas são com freqüência difíceis de serem produzidas com a pureza enantiomérica elevada e em rendimentos elevados por métodos sintéticos conhecidos.

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



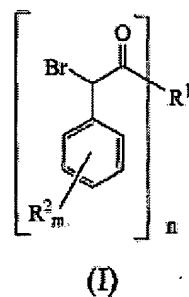
Como ilustrado no esquema 1, Devine et al foram capazes de

fazer ácidos α -(fenóxi) fenilacéticos estereo-seletivamente usando uma lactamida derivada de pirrolidina como um auxiliar quiral (ver patentes US 5 708 186 e 5 856 519, cujos conteúdos são incorporados aqui por referência). No entanto, este método tem vários inconvenientes incluindo a) etapas de isolamento múltiplas e b) baixos rendimento s isolados. Assim, existe a necessidade para um processo mais eficiente para produzir ácido α -(fenóxi) fenilacético estereo-seletivamente assim como os derivados dos mesmos (por exemplo (-)-halofenato). Bastante surpreendente, a presente invenção atende a esta e outras necessidades.

10 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

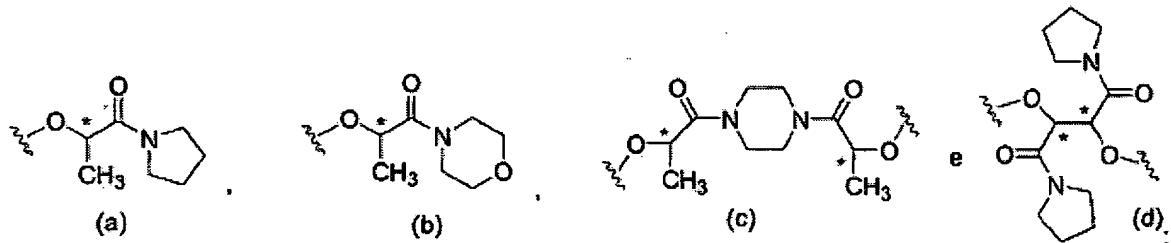
A presente invenção provê métodos que podem ser usados para converter de modo confiável ácidos fenilacéticos substituídos em derivados de ácido α -(fenóxi) fenilacético correspondente em rendimentos elevados e em uma pureza enantiomérica elevada.

15 Como tal, em uma forma de realização, a presente invenção provê um método para produzir um composto de fórmula (I)



em que

R^1 é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de:



20 cada R^2 é um membro independentemente selecionado dentre o grupo consistindo de (C_1-C_4) alquila, halo, (C_1-C_4) haloalquila, amino,

(C₁-C₄) aminoalquila, amido, (C₁-C₄) amidoalquila, (C₁-C₄) sulfonilalquila, (C₁-C₄) sulfamilalquila, (C₁-C₄) alcóxi, (C₁-C₄) heteroalquila, carbóxi e nitro;

o subscrito n é 1 quando R¹ tem a fórmula (a) ou (b) e 2 quando R¹ tem a fórmula (c) ou (d);

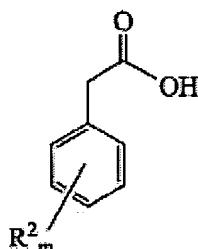
5 o subscrito m é um inteiro de 0 a 3;

* indica um carbono que é enriquecido em configuração estereoisomérica, e

a linha ondulada indica o ponto de fixação de R¹;

o método caracterizado pelo fato de compreender:

10 (a) contatar um composto de fórmula (II):

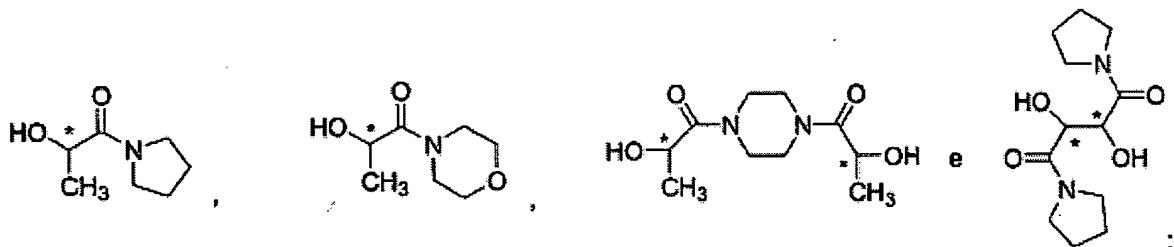


(II)

com um reagente ativante de ácido carboxílico selecionado dentre o grupo consistindo de halogenetos de tionila, anidridos, e reagentes de geração de tioéster, em um solvente compatível;

15 (b) bromar o produto da etapa (a) com bromo em um solvente compatível,

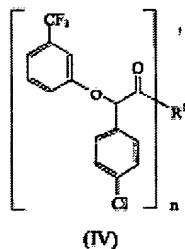
(c) esterificar o produto da etapa (b) com um álcool quiral selecionado dentre o grupo consistindo de :



em um solvente compatível para produzir estereoseletivamente um composto de fórmula (I).

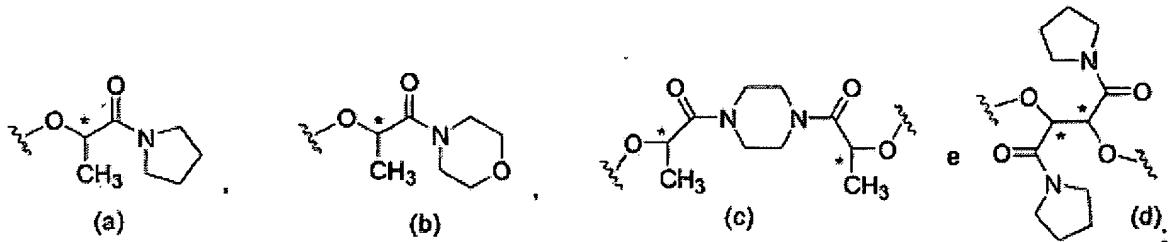
20 Em outra forma de realização, a presente invenção provê

compostos de ácido α -(substituído) fenilacético de fórmula (IV)



em que

R^1 é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de



o subscrito n é 1 quando R^1 tem a fórmula (a) ou (b) e 2

5 quando R^1 tem a fórmula (c) ou (d);

* indica um carbono que é enriquecido em uma configuração estereoisomérica: e

a linha ondulada indica o ponto de fixação de R^1 .

Outros aspectos, objetos e vantagens da invenção e suas formas de realização preferidas serão evidentes a partir da descrição detalhada que segue.

DESCRICAO DETALHADA

I. Definições

"Alquila" refere-se a grupos de cadeia hidrocarbonetos alifáticos, retos ou ramificados, de um a dez átomos de carbono, preferivelmente um a seis átomos de carbono, e mais preferivelmente um a quatro átomos de carbono. Os grupos alquila exemplares incluem, mas não são limitados a metila, etila, n-propila, 2-propila, terc-butila, pentila e outros.

"Arila" refere-se a uma porção hidrocarboneto aromático, 20 monovalente, monocíclica ou bicíclica, de 6 a 10 átomos de carbono no anel. Salvo especificado em contrário, um grupo arila pode ser substituído com um

ou mais substituintes, preferivelmente um, dois ou três substituintes, e mais preferivelmente um ou dois substituintes selecionados dentre alquila, haloalquila, nitro e halo. Mais especificamente, o termo arila inclui, mas não é limitado a fenila, 1-naftila, e 2-naftila, e outros, cada sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituinte(s) discutidos acima.

5 "Quiral"ou "centro quiral"refere-se a um átomo de carbono tendo quatro substituintes diferentes. No entanto, o critério final de quiralidade é a não ter a capacidade sobrepor imagens de espelhos.

10 Os termos "CPTA"e "ácido halofênico"são usados de modo interpermutável aqui e se referem a ácido (4-clorofenil) (3-trifluorometil fenóxi) acético.

15 "Mistura enantiomérica"significa um composto quiral tendo uma mistura de enantiômeros, incluindo mistura racêmica. Preferivelmente, a mistura enantiomérica refere-se a um composto quiral tendo quantidades substancialmente iguais de cada enantiômero. Mais preferivelmente, mistura enantiomérica refere-se a uma mistura racêmica onde cada enantiômero está 20 presente em uma quantidade igual.

25 "Enantiomericamente enriquecido"refere-se a uma composição onde um enantiômero está presente em uma quantidade maior do que antes de ser submetido a um processo de separação.

20 "Excesso enantiomérico"ou "% ee"refere-se à quantidade de diferença entre o primeiro enantiômero e o segundo enantiômero. O excesso enantiomérica é definido pela equação: % ee = (% do primeiro enantiômero) - (% do segundo enantiômero). Assim, se uma composição compreende 98% 25 do primeiro enantiômero e 2% do segundo enantiômero, o excesso enantiomérico do primeiro enantiômero é de 98% - 2% ou 96%.

Os termos "halogeneto"e "halo"são usados de modo interpermutável aqui e se referem a um halogênio, que inclui F, Cl, Br e I, assim como pseudo-halogenetos como -CN e -SCN.

"Haloalquila" refere-se a um grupo alquila como aqui definido em que um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos com halogênios, incluindo perhaloalquilas, como trifluorometila.

5 "Halogenato" refere-se a 4-clorofenil-(3 - trifluorometil-fenoxi) acetato de 2-acetamidoetila, (isto é, ácido 4-cloro- α -(3- trifluorometil)fenóxi) benzenoacético, éster 2- (acetilamino) etílico ou ácido (4-clorofenil) (3-trifluorometil fenóxi) acético, 2- (éster (acetilamino) etílico).

10 "Heteroarila" significa uma porção alquila saturada, acíclica, ramificada ou não ramificada, contendo um ou mais heteroátomos ou um ou mais substituintes contendo heteroátomos, onde o heteroátomo é O, N ou S. Os substituintes contendo heteroátomo exemplares incluem = O, -OR^a, -C(=O)R^a, -NR^aR^b, -N(R^a)C(=O)R^b, -C(=O)NR^aR^b e -S(O)_nR^a, (onde n é um inteiro de 0 a 2). Cada um de R^a e R^b é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, arila ou aralquila. Os exemplos representativos de heteroalquila incluem, por exemplo, N-acetil -2-aminoetila (isto é, -CH₂CH₂NHC(=O) (CH₃).

15 O termo "metal" inclui metais do grupo I, II e de transição, assim como metais de grupo principal, como B e Si.

20 "Pureza óptica" refere-se à quantidade de um enantiômero particular presente na composição. Por exemplo, se uma composição compreende 98% do primeiro enantiômero e 2% do segundo enantiômero, a pureza óptica do primeiro enantiômero é 98%.

25 Salvo especificado em contrário, o termo "fenila" refere-se a um grupo fenila opcionalmente substituído. Os substituintes fenila apropriados são iguais que descritos na definição de "arila". De modo similar, o termo "fenóxi" refere-se a uma porção da fórmula -OAr^a, em que Ar^a é fenila como aqui definido. Assim, o termo "ácido α -(fenóxi) fenilacético" refere-se a ácido acético que é substituído na posição 2 com uma porções fenila opcionalmente substituída e fenoxi opcionalmente substituído.

"Grupo de proteção" refere-se a uma porção que quando fixada a um grupo reativo em uma molécula mascara, reduz ou evita esta reatividade. Os exemplos de grupos de produção podem ser encontrados em W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed., John Wiley & Sons, New York, 1999, e Harrison and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, VoIs. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996), que são incorporados aqui por referência em sua totalidade. Os grupos de proteção hidróxi representativos incluem grupos acila, éteres de benzila e tritila, éteres de tetrahidropiranila, éteres de trialquilsilila, e éteres de alila. Os grupos de proteção amino representativos incluem formila, acetila, trifluoroacetila, benzila, benziloxicarbonila (CBZ), terc-butoxi carbonila (Boc), trimetil silil (TMS), 2- trimetilsilil- etanossulfonila (SES), tritila e grupos tritila substituídos, aliloxicarbonila, 9- fluorenil metiloxicarbonila (FMOC), nitro-veratriloxi carbonila (NVOC), e outros.

15 O termo "taxa" quando fazendo referência a uma formação de um produto de reação refere-se a taxas cinéticas e/ou termodinâmicas.

Como usado aqui, o termo "tratamento", "contato" ou "reação" "refere-se a adição ou misturação de dois ou mais reagentes sob condições apropriadas para produzir o produto indicado e/ou desejado. Deve-se notar 20 que a reação que produz o produto indicado e/ou desejado pode não resultar necessariamente diretamente da combinação de dois reagentes que são inicialmente adicionados, isto é, podem ser um ou mais intermediários que são produzidos na mistura que por fim leva à formação do produto indicado e/ou desejado.

25 Como usado aqui, os termos "os definidos acima" e "os definidos aqui" quando com referência a uma variável encoraja por referência a definição ampla da variável assim como as definições preferidas, mais preferidas e as mais preferidas, se presentes.

Muitos compostos orgânicos existem em formas opticamente

ativas, isto é, eles tem a capacidade de girar o plano da luz polarizada no plano. Na descrição de composto opticamente ativo, os prefixos R e S são usados para denotar a configuração absoluta da molécula sobre seu centro(s) quiral (ais0. Os prefixos "d" e "l" ou (+) e (-) são empregados para designar o sinal de rotação da luz polarizada no plano pelo composto, com (-) ou (1) significando que o composto é "levorotatório" e com (+) ou (d) significando que o composto é "dextrorotatório". Não se tem uma correlação entre nomenclatura para a estereoquímica absoluta e para a rotação de um enantiômero. Para uma dada estrutura química, estes compostos, chamados "estereoisômeros", são idênticos exceto que eles são imagens de espelho um do outro. Um estereoisômero específico pode ser também referido como um "enantiômero" ou uma mistura de tais isômeros é com freqüência chamada uma mistura "enantiomérica" ou "racêmica". Ver, por exemplo, Streitwieser, A. & Heathcock, C. H., INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY, 2^a ed, Cap. 7 (MacMillan Publishing Co., U.S.A. 1981).

Os termos "substancialmente isento de seu (+)estereoisômero", "substancialmente isento de seu (+) enantiômero", são usados de modo interpermutável aqui e significam que as composições contém uma proporção substancialmente maior do (-) isômero em relação ao (+) isômero. Em uma forma de realização preferida, o termo "substancialmente isento de seu (+) estereoisômero" significa que a composição é pelo menos 90 % em peso do (-) isômero e 10 % em peso ou menos do (+) isômero. Em uma forma de realização mais preferida, o termo "substancialmente isento de seu (+)estereoisômero" significa que a composição contém pelo menos 99 % em peso do (-) isômero e 1 % em peso ou menos do (+) isômero. Em uma forma de realização mais preferida, o termo "substancialmente isento de seu (+) estereoisômero" significa que a composição contém mais do que 99 % em peso do (-) isômero. Estas porcentagens são baseada na quantidade total de isômeros na composição.

II - Introdução

Apesar dos enantiômeros de um composto quiral terem as mesmas ligações químicas exatas, a orientação espacial de átomos em enantiômeros é diferente. Assim, um enantiômero de um fármaco quiral com freqüência exerce atividade desejada com efeito(s) lateral(ais) significantemente menores do que o outro enantiômero. Apesar da resolução de racematos ser usada com freqüência em processos industriais para a preparação de compostos opticamente ativos, isto é, quirais, a síntese quiral fez um progresso extensivo em anos recentes.

A presente invenção provê um método para sintetizar um derivado de éster quiral de ácido α -(halo) fenilacético. O éster quiral do ácido α (halo) fenilacético dirige a alquilação de 3-trifluorometil fenol para produzir estereo-seletivamente derivados de ácido α -(fenóxi) fenilacéticos. Assim, compostos produzidos usando métodos da presente invenção são utilizáveis na produção de derivado de ácido α -(fenóxi) fenilacético como os descritos no pedido de patente US 10/656 567 e patente US 6 262 188 em altos rendimentos. Em particular, compostos e métodos da presente invenção são utilizáveis na produção de (-) halofenato.

III - Síntese estereo-seletiva

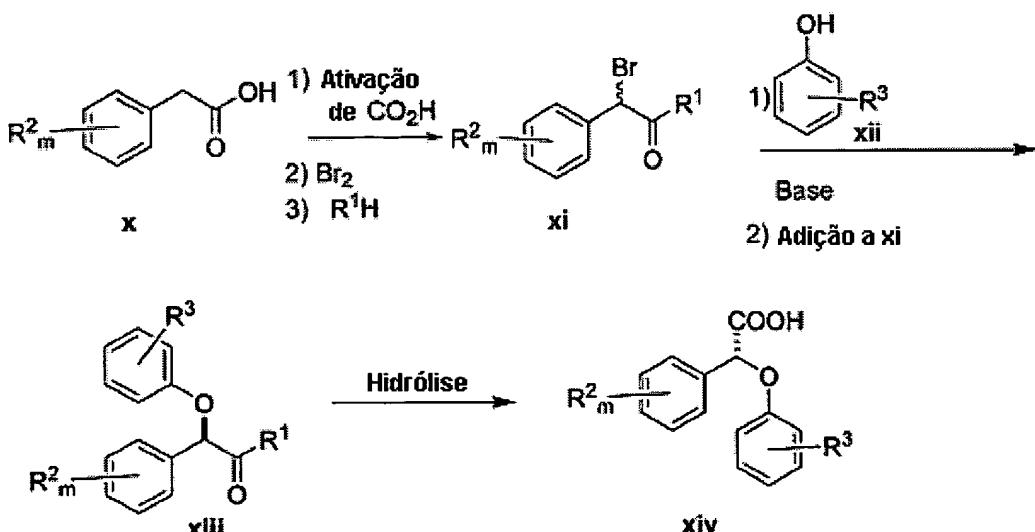
Como notado acima, vários processos estereo-seletivos para produzir (-) halofenato requerem etapas múltiplas e resultam em uma composição em rendimento baixo ou é de pureza óptica insuficiente para ser comercialmente viável. No entanto, os presentes inventores verificaram que sob algumas condições descritas aqui, o composto de ácido α -(fenóxi) fenilacético de uma pureza óptica suficiente pode ser produzido em rendimento elevado e pureza óptica elevada com poucas etapas de isolamento. Estes rendimentos elevados são incomuns porque a bromação de compostos similares com bromo não resultam em rendimentos elevados (ver Harpp et al, J. Org. Chem (40(23) 3420 (1975). Assim, em um aspecto, os métodos da

presente invenção são baseada em descoberta surpreendente e inesperada pelos presentes inventores que ácidos fenil acéticos substituídos podem ser ativados, bromados com bromo e esterificados para resultar em um intermediário de éster α - halofenila acético quiral em rendimento elevado.

Este intermediário pode ser então usado para estereo-seletivamente produzir derivados de ácido α -(fenóxi) fenilacético. Em particular, os métodos da presente invenção provê um enantiômero desejado de um derivado de α -(fenóxi) fenilacético em rendimento de pelo menos cerca de 40%, preferivelmente pelo menos cerca de 50%, mais preferivelmente pelo menos cerca de 60%, e o mais preferivelmente pelo menos cerca de 70%. Particularmente, os métodos da presente invenção provêem um enantiômero desejado de composto de ácido α -(fenóxi) fenilacético em pureza óptica de pelo menos cerca de 90% preferivelmente pelo menos cerca de 95%, mais preferivelmente pelo menos cerca de 97% e o mais preferivelmente pelo menos cerca de 98%.

Um método para produzir estereo-seletivamente derivados de ácido α -(fenóxi) fenilacético como XIV, é mostrado geralmente no esquema 2 abaixo.

Esquema 2: Via geral

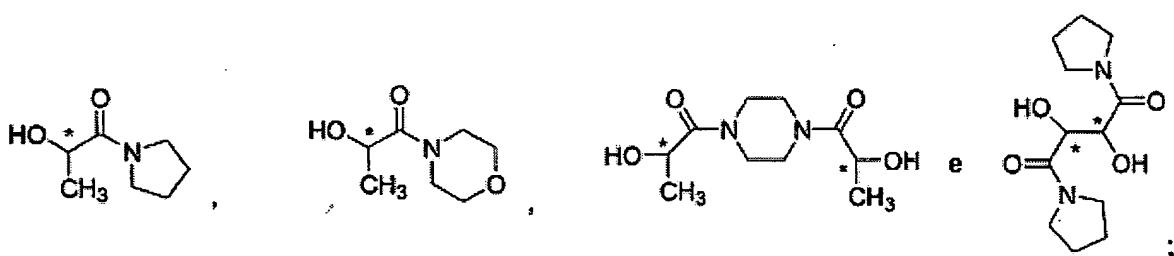


Assim, ácido fenilacético X pode ser convertido em um derivado de ácido carboxílico ativado e subsequentemente halogenado com

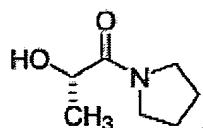
bromo molecular para dar halogeneto de α - bromofenil acetila xi em duas etapas. O ácido fenil acético é preferivelmente um ácido halofenilacético, mais preferivelmente ácido 4- halo fenilacético e mais preferivelmente ácido 4- cloro- fenilacético.

5 Os exemplos de agentes de ativação carboxílicos apropriados para uso na presente invenção, incluem mas não são limitados a halogenetos de tionila como cloreto de tionila (SOCl_2), anidridos, como anidrido trifluoroacético (TFAA), e reagentes de geração de tioéster. O agente de ativação de ácido carboxílico é preferivelmente um halogeneto de tionila e
10 mais preferivelmente cloreto de tionila. Ele é comercialmente disponível como um líquido límpido e pode ser usado simples ou em um solvente compatível.

O halogeneto de ácido é então convertido em éster quiral xiii, onde R^1 é um auxiliar de álcool quiral. Uma ampla variedade de auxiliares 15 quirais pode ser usada, incluindo os descritos na seção de exemplos abaixo. Preferivelmente, o auxiliar quiral usado resulta em fabricação de apenas um diastereômero de ácido α -(fenóxi) fenilacético. Deve-se reconhecer que o composto auxiliar de álcool quiral sozinho deve ser de pureza enantiomérica suficiente a fim de dar um derivado de ácido α -(fenóxi) fenilacético
20 altamente enantiometricamente enriquecido. Deste modo, um enantiômero na posição α é feito prontamente, por exemplo, por remoção do auxiliar quiral. Em uma forma de realização particular, o auxiliar quiral é um composto de álcool quiral da fórmula:



Preferivelmente, o álcool quiral tem a fórmula:

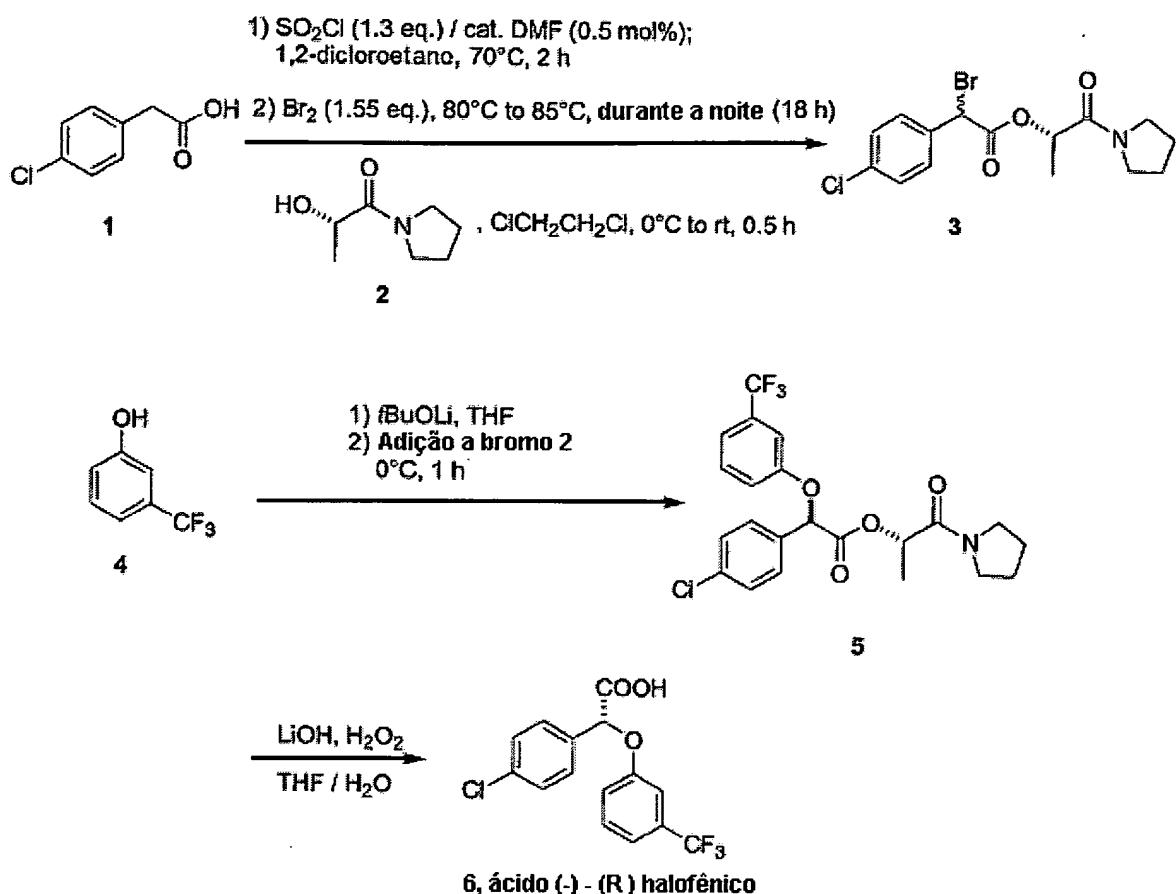


A reação de deslocamento de éster xi com um composto fenol apropriadamente substituído xii na presença de uma base, como hidróxido, dá o éster de ácido α -(fenóxi) fenilacético xiii. Os exemplos de bases que podem ser usadas na reação de deslocamento incluem, mas não são limitados a hidróxido, como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e outros, alcóxido, como alcóxido de lítio, alcóxido potássio, alcóxido de sódio, e outros,e semelhantes, hidreto como hidreto de lítio, hidreto de potássio, hidreto de sódio e outros, e semelhantes.

A hidrólise do éster de ácido α -(fenóxi) fenilacético xiii dá ácido α -(fenóxi) fenilacético xiv. Os exemplos de agentes hidrolisantes que podem ser usados incluem mas não são limitados a hidróxido, como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e outros, hidroperóxido, como hidroperóxido de lítio, hidroperóxido de potássio, hidroperóxido de sódio, e outros,e semelhantes.

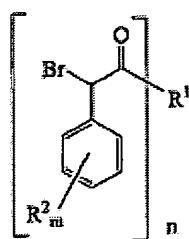
15 Esta via sintética é mostrada mais especificamente no esquema 3 abaixo:

Esquema 3 Síntese estereo-seletiva de ácido halofênico



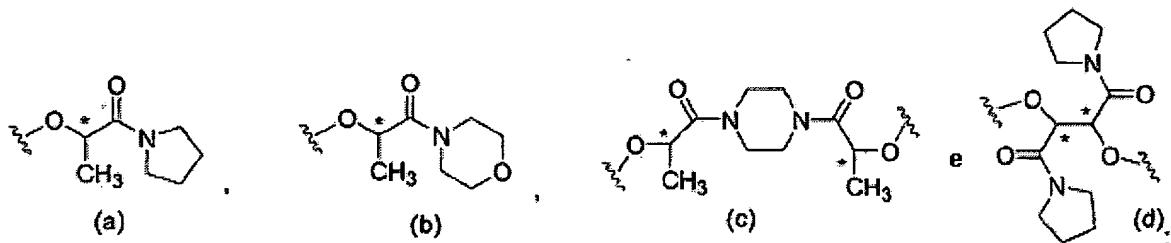
Por exemplo, o ácido 4-clorofenil acético 1 pode ser tratado com cloreto de tionila para ativar o ácido carboxílico. Este pode ser então tratado com bromo para formar cloreto de 4- clorofenil acetila. A esterificação é convenientemente realizada com (S) - N,N- tetrametileno acetamida 2. Esta seqüência de reação é particularmente vantajosa como as reações são convenientemente realizadas em um vaso de reação com somente uma etapa de isolamento. A reação de deslocamento de éster 3 com 3-trifluorometil fenol 4 na presença de hidróxido de potássio dá éster de ácido α -(fenóxi) fenilacético 5. A hidrólise do éster de ácido α -(fenóxi) fenilacético 5 com hidróxido de lítio deu ácido α -(fenóxi) fenilacético 6. Deste modo, ácido (4- clorofenil)- (3-trifluorometil fenóxi) acético, isto é, CPTA, pode ser preparado em cinco etapas em cerca de 73% de rendimento após cristalização de heptano.

Assim, em uma forma de realização, a presente invenção provê
15 um método de produção de um composto de fórmula (I)



1

R^1 é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de



cada R² é um membro independentemente selecionado dentre o grupo consistindo de (C₁-C₄) alquila, halo, (C₁-C₄) haloalquila, amino, (C₁-C₄) aminoalquila, amido, (C₁-C₄) amidoalquila, (C₁-C₄) sulfonilalquila, (C₁-C₄) sulfamilalquila, (C₁-C₄) alcóxi, (C₁-C₄) heteroalquila, carbóxi e nitro;

o subscrito n é 1 quando R^1 tem a fórmula (a) ou (b) e 2 quando R^1 tem a fórmula (c) ou (d);

o subscrito m é um inteiro de 0 a 3;

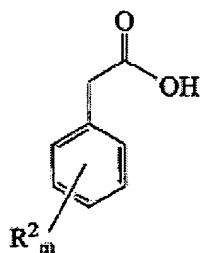
* indica um carbono que é enriquecido em configuração

10 estereoisomérica, e

a linha ondulada indica o ponto de fixação de R^1 .

O -método geralmente envolve:

(a) ativação do ácido carboxílico com um composto de fórmula (II)



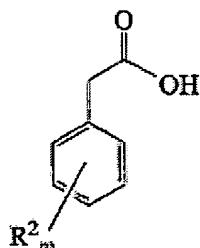
(II)

15

com um agente de ativação carboxílico em um solvente

compatível;

(a) contatar um composto de fórmula (II)

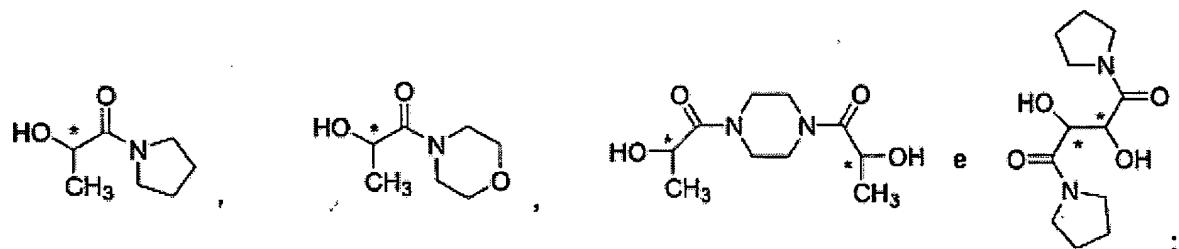


(II)

com um reagente ativante de ácido carboxílico selecionado dentre o grupo consistindo de halogeneto de tionila, anidrido, e reagente de 5 geração de tioéster, em um solvente compatível;

(b) bromar o produto da etapa (a) com bromo em um solvente compatível,

(c) esterificar o produto da etapa (b) com um álcool quiral selecionado dentre o grupo consistindo de :



10 em um solvente compatível.

Os presentes inventores verificaram que o agente bromante usado na preparação do ácido α -(fenóxi) fenilacético tem um efeito significante sobre a facilidade de isolamento e o rendimento global do processo. Por exemplo, quando bromo é usado no processo de fabricação do 15 composto de ácido α -(fenóxi) fenilacético, maiores rendimentos globais são obtidos do que usando outros agentes halogenantes. A quantidade de agente halogenante usado não é particularmente importante. A quantidade usada é tipicamente maior do que 1,00 equivalente molar, preferivelmente cerca de 1,5 equivalente molar ou mais, mais preferivelmente cerca de 1,55 20 equivalente molar.

As reações são tipicamente conduzidas em um solvente compatível. Um solvente compatível é um que é inerte para as condições de reação e pode prontamente dissolver os reagentes. Os solventes apropriados para as reações acima são bem conhecidos na arte. Por exemplo, os solventes apropriados para as reações de ativação de ácido carboxílico, bromação e esterificação incluem, mas não são limitados a solventes apróticos, como alcanos halogenados, tetrahidrofurano, hidrocarbonetos aromáticos, dialquil éteres, e misturas dos mesmos. Um solvente particularmente preferido é alcano halogenado, mais preferivelmente 1,2- dicloroetano.

Em uma forma de realização, o processo de bromação envolve o aquecimento da mistura de reação a uma temperatura na faixa de cerca de 70 °C ao ponto de ebulação da solução, preferivelmente de cerca de 80 °C a cerca de 85 °C. O aquecimento é realizado até a reação estar completa, que tipicamente está na faixa de cerca de 1 a cerca de 24 h, preferivelmente de cerca de 2 a cerca de 18 h. Em menores temperaturas, tempos de reação mais longos podem ser necessários. Será prontamente evidente para o versado na arte que o progresso desta e de outras reações no método da presente invenção pode ser monitorado por exemplo por HPLC, e a reação considerada completa quando a quantidade de reagentes de partida não reagidos é menor do que cerca de 1%.

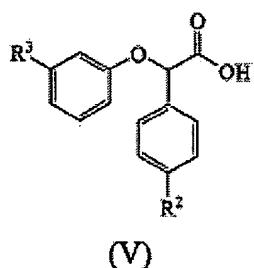
O bromo pode ser removido antes da adição do auxiliar de álcool quiral. Este pode ser feito por conexão do vaso de reação a uma bomba de vácuo e removendo o bromo sob pressão reduzida. A pressão, taxa e grau de remoção não são particularmente importantes.

A solução pode ser resfriada antes e/ou após o auxiliar de álcool quiral ser adicionado. Isto permite a natureza exotérmica da reação de esterificação. A taxa e quantidade de resfriamento da solução de reação não é particularmente importante. Em uma forma de realização, a reação de esterificação envolve o resfriamento da mistura de reação a uma temperatura

na faixa de cerca de 0 °C a temperatura ambiente. A reação é realizada até completar, o que tipicamente está na faixa de cerca de 5 a cerca de 60 min, tipicamente cerca de 30 min.

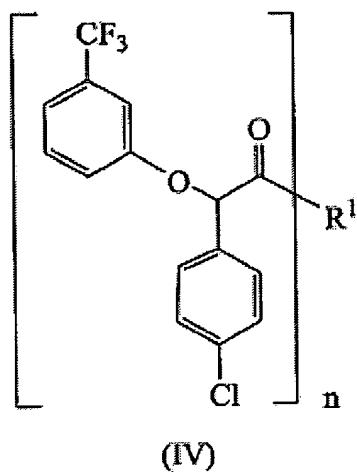
5 Em uma forma de realização, este método pode ser feito em um vaso de reação. Em outra forma de realização, somente o produto final, o composto de fórmula (I) é isolado.

Em particular, os métodos da presente invenção são dirigidos a intermediários na síntese de ácidos α -(fenóxi) fenilacéticos de fórmula (V)



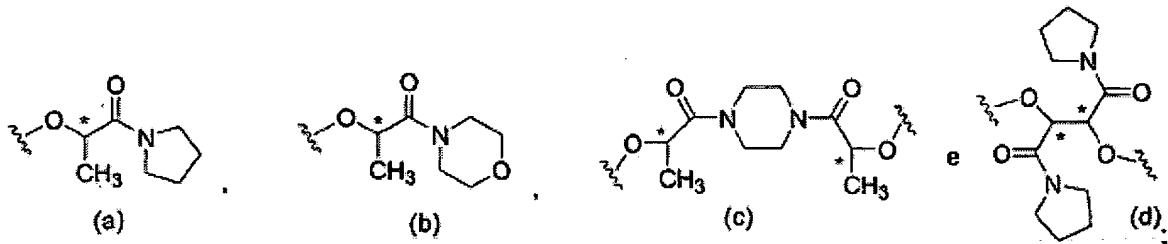
em que R^3 é haloalquila e R^2 é halogeneto. Em uma forma de realização particular, os métodos da presente invenção são dirigidos à síntese de ácido α -(fenóxi) fenilacético de fórmula I ou preferivelmente fórmula V onde R^2 é cloro. Em outra forma de realização, os métodos da presente invenção são dirigidos à resolução de ácido α -(fenóxi) fenilacético de fórmula I ou preferivelmente fórmula V, onde R^3 é preferivelmente trifluorometila. Em ainda outra forma de realização da presente invenção, os métodos são dirigidos à síntese estereo-seletiva de compostos de fórmula V, em que R^2 é Cl e R^3 é CF_3 , por exemplo ácido halogênico.

Em uma forma de realização particular, os compostos de ácido α (substituído) fenil acético da fórmula (IV)



em que

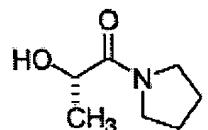
R^1 é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de



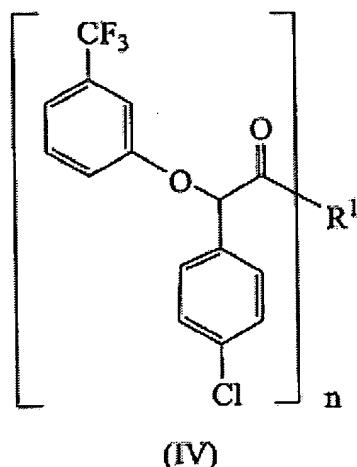
o subscrito n é 1 quando R¹ tem a fórmula (a) ou (b) e 2 quando R¹ tem a fórmula (c) ou (d);

5 * indica um carbono que é enriquecido em uma configuração estereoisomérica; e

a linha ondulada indica o ponto de fixação de R^1 são sintetizados usando o auxiliar quiral. Um composto de fórmula particularmente preferido I e IV acima é em que R^1 é

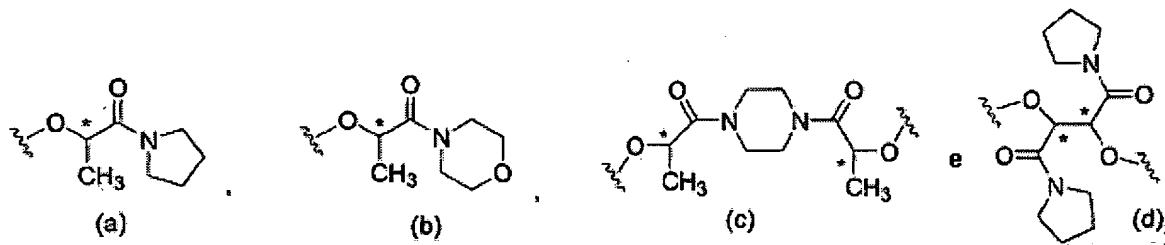


10 Inesperadamente, os compostos de ácido α (substituído) fenil
acético de fórmula (IV):



em que

R^1 é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de



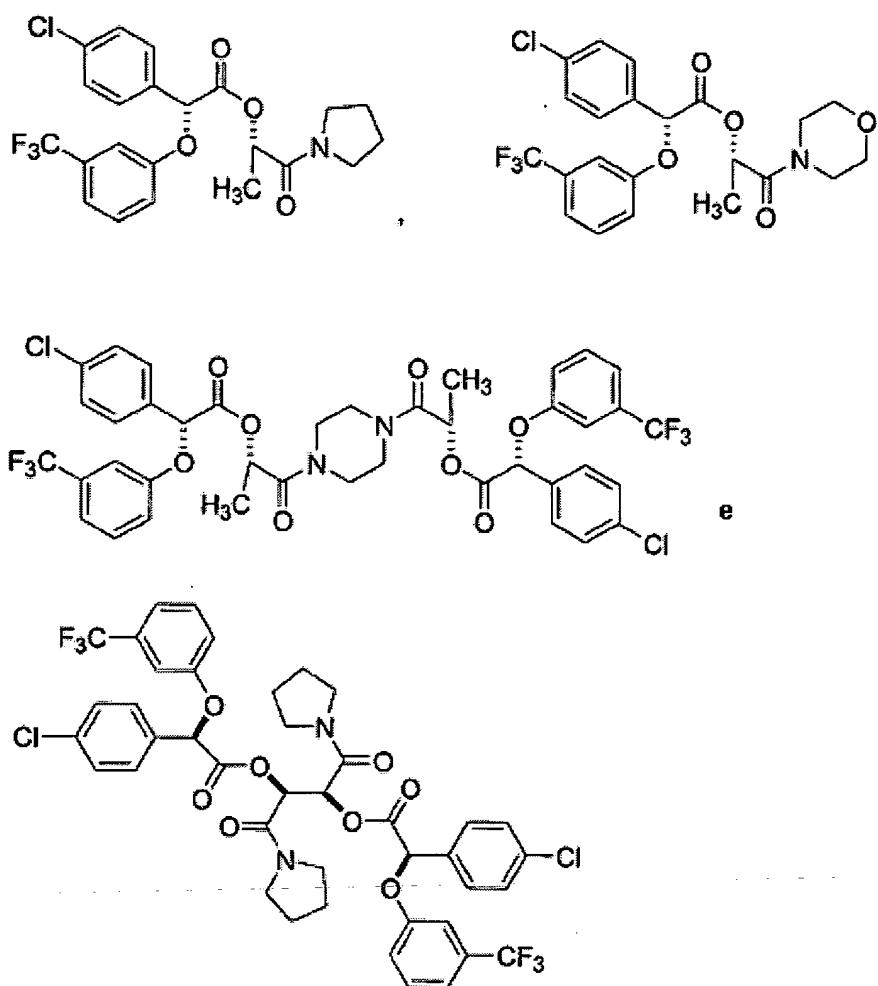
o subscrito n é 1 quando R^1 tem a fórmula (a) ou (b) e 2 quando R^1 tem a fórmula (c) ou (d);

5 * indica um carbono que é enriquecido em uma configuração estereoisomérica;

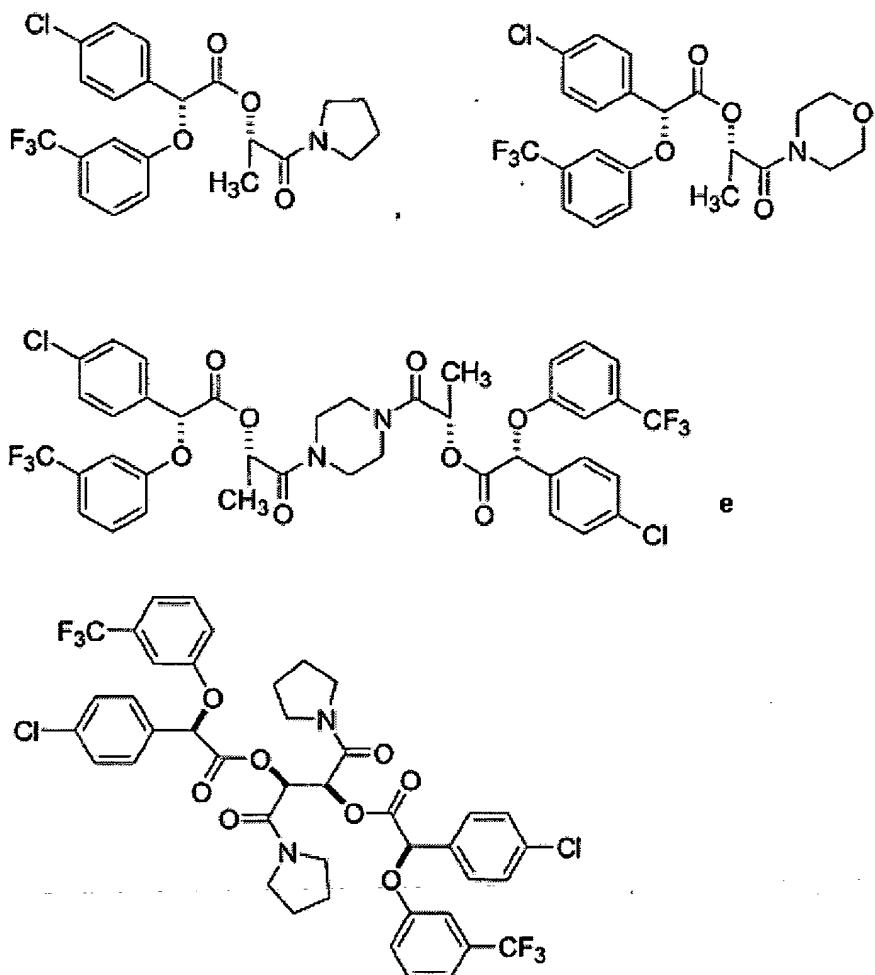
a linha ondulada indica o ponto de fixação de R^1 ,

10 são produzidos com uma elevada estereo-seletividade elevada e com rendimento elevado. A fim de ser economicamente desejável, os métodos da presente invenção provêem pelo menos cerca de 50% de rendimento do enantiômero desejado, preferivelmente pelo menos cerca de 60%, mais preferivelmente pelo menos cerca de 70%, e o mais preferivelmente pelo menos cerca de 75%.

15 Em uma forma de realização o composto é selecionado dentre o grupo consistindo de



em que as linhas pontilhadas e em negrito indicam a estereoquímica relativa do composto. Em outra forma de realização, o composto é selecionado dentre o grupo consistindo de



em que as linhas pontilhadas e em negrito indicam a estereoquímica relativa do composto.

Deve-se notar que apesar dos métodos da presente invenção serem discutidos com referência ao enriquecimento de (-) enantiômero de ácido halofênico, os métodos da presente invenção são também aplicáveis para o enriquecimento do (+) enantiômero. O método da presente invenção essencialmente provê um composto enriquecido no (-) enantiômero com base no enriquecimento enantiomérico do auxiliar quiral e a estereo-seletividade da reação. O uso do (+) enantiômero pode ser prontamente obtido por uso do enantiômero oposto do auxiliar de álcool quiral. Por exemplo, o (+) enantiômero pode ser feito usando (R)-N,N-tetrametileno lactamida.

O auxiliar quiral pode ser recuperado da etapa de conversão acima descrita e reusado/ reciclado. Assim, o processo da presente invenção se presta prontamente a um tipo de procedimento de reciclagem.

IV - Síntese de auxiliares de álcool quiral

Um método de produção de um auxiliar de álcool quiral 2 é mostrado no esquema 4 abaixo.

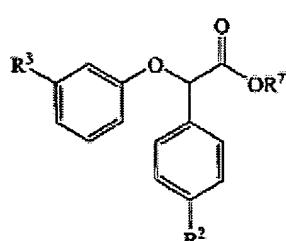
Esquema 4 - Síntese de auxiliar quiral



5 A reação de éster láctico 7 com um excesso da amina cílica apropriada dá o auxiliar quiral 2. Por uso de um excesso de amina cílica por equivalente de éster, a conversão é alta e a quantidade de racemização é minimizada. Por exemplo, pirrolidina 8 (isto é, onde R^6 é combinado para 10 formar um anel de cinco membros) é particularmente vantajoso como pirrolidina é um bom solvente para o éster láctico e a reação é convenientemente realizada simples. Deste modo, (S) - N,N- tetrametileno lactamida pode ser preparada em uma etapa em cerca de 95% de rendimento.

V. Utilidade de ácido α -(fenóxi) fenilacético enantiomericamente enriquecido

15 Os compostos de ácido α -(fenóxi) fenilacético enantiomericamente puros são intermediários utilizáveis na preparação de uma variedade de compostos farmaceuticamente ativos, incluindo compostos de ácido α -(fenóxi) fenilacético descritos no pedido de patente US 10/ 656 567 e patente US 6 252 118. Assim, outro aspecto da presente invenção provê 20 um método para produzir enantio-seletivamente um composto α (fenóxi) fenil acetato de fórmula:



VI

a partir de um composto de ácido α -(fenóxi) fenilacético de fórmula V, em que R^3 é alquila ou haloalquila, R^2 é halo e R^7 é heteroalquila, preferivelmente N-acetil-2- aminoetila (isto é, uma promotor de fórmula - $CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$). O método envolve estereo-seletivamente sintetizar 5 um composto de ácido α -(fenóxi) fenilacético de fórmula V, como descrito acima e reagir o ácido α -(fenóxi) fenilacético enantiomericamente enriquecido com um reagente de ativação de ácido carboxílico. Os reagentes de ativação de ácido carboxílico incluem halogenetos de tionila (por exemplo, cloreto de tionila), anidridos (por exemplo TFAA), reagentes de geração de 10 tioéster, e outros reagentes de ativação de ácido carboxílico bem conhecidos na arte.

Os ácidos α -(fenóxi) fenilacético ativado é então reagido com um composto de fórmula $(R^7-O)_wM$, por exemplo, derivado de N-acetil etanolamina para produzir composto α -(fenóxi) fenilacetato 15 enantiomericamente enriquecido de fórmula VI, onde R^7 é como definido acima, M é hidrogênio ou um metal, por exemplo Na, K, Li, Ca, Mg, Cs etc, e o sobrescrito w é o estado de oxidação de M. Os presentes inventores descobriram que a reação entre o ácido ativado e o composto de fórmula $(R^7-O)_wM$ pode ser realizada sem qualquer racemização significante.

20 Os objetos adicionais, vantagens e novos aspectos desta invenção serão evidentes para o versado na arte quando do exame dos seguintes exemplos da mesma, que não se destinam a serem limitativos.

EXEMPLOS

Reagentes e configuração experimental

25 Salvo especificado em contrário, reagentes e solventes foram adquiridos de Aldrich Chemical ou Fisher Scientific. As operações foram conduzidas sob uma atmosfera de nitrogênio positiva. Um computador de controle de processo Camile fixado a um sistema de aquecimento e resfriamento recirculante foi usado para regular as temperaturas das camisas

nos reatores de vidro de dreno no fundo, com paredes retas com camisas. Salvo especificado em contrário, os solventes foram removidos usando um evaporador giratório Buchi a 15 a 25 torrs com uma temperatura de banho de até 40 °C. As amostras sólidas foram secadas em um forno a vácuo a 40 °C, 5 15 a 25 torrs. Uma bomba de vácuo HYVAC Cenco foi usada para suprir vácuo de menos que 1 torr para destilações a vácuo. Os níveis de água foram determinados por análise Karl Fisher usando um medidor Metrohm 756 KF Coulometer e reagente Coulomat AG de HYDRANAL. Os pontos de fusão foram determinados usando um aparelho de ponto de fusão Mettler Toledo 10 FP62. pH foi medido usando um medidor de pH modelo 290A de Orion calibrado. Os espectros de prótons e ¹³C RMN foram registrados em um espectrômetro de 300 MHz Bruker Avance.

A análise de HPLC quiral foi realizada a $\lambda = 240$ nm por injeção de 10 μ L de amostra dissolvida em fase móvel sobre uma coluna 15 (R,R) WHELK-O 1,5 μ m 250 x 4,6 mm (Regis Technologies) e eluindo com um fluxo de 1,0 mL/min de 95/5/0,4 (v/v/v) hexanos/2-propanol/ ácido acético.

A análise de HPLC aquiral foi realizada a $\lambda = 220$ nm por injeção de 5 μ L de amostra dissolvida em fase móvel em uma coluna 20 Phenomenex LUNA 5 μ m C18 (2) 250 x 4,6 mm a 25 °C. Um fluxo de 1,5 mL/ min do gradiente partindo a 66 % em volume água 34 % em volume acetonitrila/ 0,1 % em volume de ácido trifluoroacético e aumentando linearmente a 26 % em volume água/ 74 % em volume acetonitrila/ 0,1 ácido trifluoroacético a 20 min foi usado.

25 Para análise de soluções ácidas de ésteres, com halofenato, acetonitrila foi usada como o solvente de injeção. Quando determinado, as concentrações de produto para halofenato foram avaliadas por teste HPLC usando o método padrão externo e o procedimento de análise aquiral em concentrações de amostras de menos que 2,5 mg/mL.

Exemplo 1 - Síntese de um auxiliar de álcool quiral*(S)- N,N- tetrametileno lactamida (2)*

Pirrolidina (120 g, 1,69 mol, 2 equivalente) foi adicionada em gotas a 100 g (0,847 mol) de (S)-(-) lactato de etila a 0 °C e agitada em 5 temperatura ambiente durante 3 dias. Após remoção de pirrolidina em excesso e etanol resultante em vácuo, o resíduo de óleo foi purificado com destilação (104 °C, 2 mmHg) para dar 113 g (93%) de (S)- N,N-tetrametileno lactamida (2) como um óleo amarelo pálido. ^1H RMN (CDCl_3): δ 4,30 (1H, q, J = 6,63 Hz), 3,74 (1H, br, OH), 3,31-3,61 (4H, m), 1,85-2,03 (4H, m), 1,34 10 (1H, d, J = 6,24 Hz) ppm.

Exemplo 2 - Preparação de (-) halofenato (6)*Preparação de composto (3)*

A um frasco de 3 gargalos, 2 L, sob ar, imerso em um banho de óleo e equipado com um funil de adição e um condensador, foram 15 adicionados 500 mL de 1,2- dicloroetano anidro, ácido 4- clorofenil acético (174,04 g, 98%, 1,0 mol (Acros)) de uma porção, DMF (0,40 mL, cerca de 0,5 mols%) em uma porção e cloreto de tionila (95 mL, 1,3 mol, 1,3 equivalente) durante ~1 minuto. A mistura resultante foi aquecida a 70 °C (temperatura do banho de óleo) durante 15 min. A evolução de gás vigorosa 20 começou aproximadamente 5 min após aquecimento (a ~40-45°C). A evolução de gás vigorosa retardou uma corrente uniforme e então a evolução do gás parou. Após agitar a 70 °C durante 2 h, bromo (80 mL, cerca de 249 g, 1,5 mol, 1,55 equivalente) foi adicionado para a solução amarelo pálido resultante (a 65 °C) durante ~1 min para dar uma solução marrom. A reação 25 foi agitada a 80 °C a 85 °C (temperatura do banho de óleo) durante a noite (cerca de 18 h), e então resfriada a temperatura ambiente. Esta solução de cloreto de ácido α -bromo foi armazenada em temperatura ambiente e usada na próxima etapa de formação de éster sem outra purificação.

A solução de cloreto de ácido bruto (138 g, ~0,138 mol) em

1,2- dicloroetano preparado acima foi diluída com 100 mL de 1,2- dicloroetano. O bromo em excesso foi removido por destilação *in vácuo* até cerca de 100 mL de solução permanecer. A solução de cloreto de ácido foi então adicionada em gotas a uma solução de (S)-N,N-tetrametileno lactamida (20,1 g, 0,140mol) e trietilamina (14,78 g, 0,147 mol) em 100 mL de 1,2- dicloroetano a 0 °C. A mistura marrom resultante foi aquecida em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com água (100 mL) e a camada orgânica foi separada e lavada com 100 mL de 10% Na₂S₂O₃ e então com NaHCO₃ saturado (100 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄ e então concentrada *in vácuo* para dar 45,8 g de produto bruto como um óleo marrom que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

Preparação de composto (6)

A uma solução de α,α,α -trifluoro-m-cresol (3,3 g, 0,0204 mol) em THF anidro (20 mL) a temperatura ambiente foi adicionado, em gotas, terc-butóxido de lítio (20 mL de uma solução 1,0M em THF, 0,02 mol). A solução de fenóxido de lítio resultante foi adicionada em gotas a uma solução de bromo 3 (bruto, 7,5 g, 0,02 mol) em 4 mL de THF a - 5 °C. Após agitar a - 5 °C durante 1 h, uma solução pré-misturada de peróxido de hidrogênio (Fisher 30%, 105 mL < 0,4 mol) e LiOH·H₂O (21 g, 0,05 mol) em água (50 mL) foi adicionada a temperatura ambiente durante 20 min. A reação foi agitada a 0-4 °C durante 1 h, resfriada bruscamente com bissulfito de sódio aquoso saturado (150 mL) então 1 N HCl foi adicionado para ajustar o pH da solução a cerca de 2. THF foi removido por destilação *in vácuo*, e então a mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e evaporada para dar 7 g de ácido bruto. O ácido bruto foi cristalizado de heptano para dar 4,6 g de sólido branco. Análise de HPLC quiral deu enantiômeros 96,5:3,5.

A preparação de ácido halofênico pode ser realizada usando

condições similares com outros auxiliares quirais dados abaixo.

Exemplo 3 - Preparação alternativa de halofenato (6)

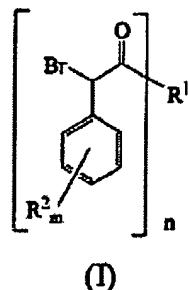
A uma solução de α,α,α -trifluoro-m-cresol (6,71 g, 0,0241 mol) em THF anidro (20 mL) e tolueno (30 mL) a temperatura ambiente foi adicionado hidrato de hidróxido de lítio (1,68 g, 40 mmol). O solvente foi removido após 1 h e o resíduo dissolvido em 30 mL de THF anidro (30 mL). A solução de fenóxido de lítio resultante foi adicionada em gotas a uma solução de bromo 3 (bruto, 14,9 g, 0,04 mol) e NaI (0,3 g) em 10 mL de THF com agitação em temperatura ambiente durante 1 h a - 5 °C e por mais 3 h a - 10 5 °C a 0 °C. ^1H RMNH mostrou o desaparecimento de bromo 3.

Peróxido de hidrogênio (Fisher 30%, 209 mL, 0,8 mol) foi adicionado a uma solução de hidróxido de lítio (4,2 g, 0,09 mol) em água (100 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 min. Esta solução foi então lentamente adicionada a uma solução fria de lactamida 15 4 em THF a 0 °C. A reação foi agitada a 0-4 °C durante 1 h, resfriada bruscamente com 1N HCl e ajustada a pH 2. THF foi removido por destilação in vácuo e então a mistura de reação foi diluída com EtOAc (150 mL). A camada orgânica foi lavada com água, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado, secada sobre Na_2SO_4 e evaporada para dar um ácido bruto. O ácido bruto foi cristalizado de 20 heptano para dar 8,4 g de um sólido branco. (enantiômeros 99:1, determinado por HPLC quiral).

Deve-se entender que os exemplos e formas de realização descritos aqui são para fins ilustrativos apenas e que várias modificações ou mudanças à luz dos mesmos serão sugeridas para os versados na arte e devem ser incluídos dentro do espírito e campo de ação deste pedido e escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes e pedidos de patente aqui citados são aqui incorporados por referência em sua totalidade para todos os fins.

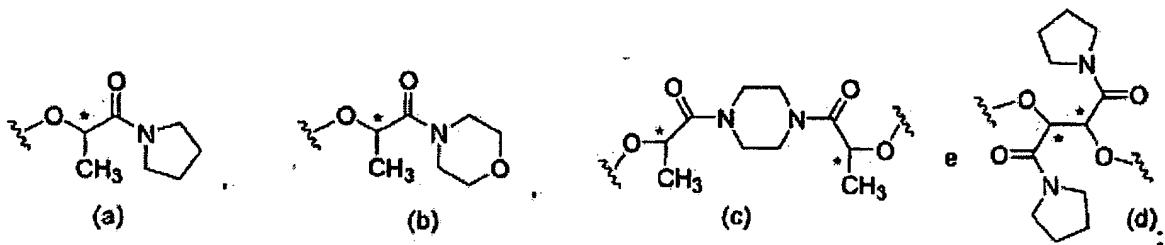
REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar um composto de fórmula (I):



em que

R^1 é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de



5 cada R² é um membro independentemente selecionado dentre o grupo consistindo de (C₁-C₄) alquila, halo, (C₁-C₄) haloalquila, amino, (C₁-C₄) aminoalquila, amido, (C₁-C₄) amidoalquila, (C₁-C₄) sulfonilalquila, (C₁-C₄) sulfamilalquila, (C₁-C₄) alcóxi, (C₁-C₄) heteroalquila, carbóxi e nitro;

o subscrito n é 1 quando R^1 tem a fórmula (a) ou (b) e 2 quando R^1 tem a fórmula (c) ou (d);

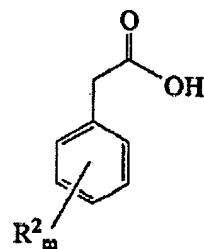
o subscrito m é um inteiro de 0 a 3;

* indica um carbono que é enriquecido em uma configuração estereoisomérica, e

a linha ondulada indica o ponto de fixação de R^1 ;

15 o método caracterizado pelo fato de compreender:

(a) contatar um composto de fórmula (II):

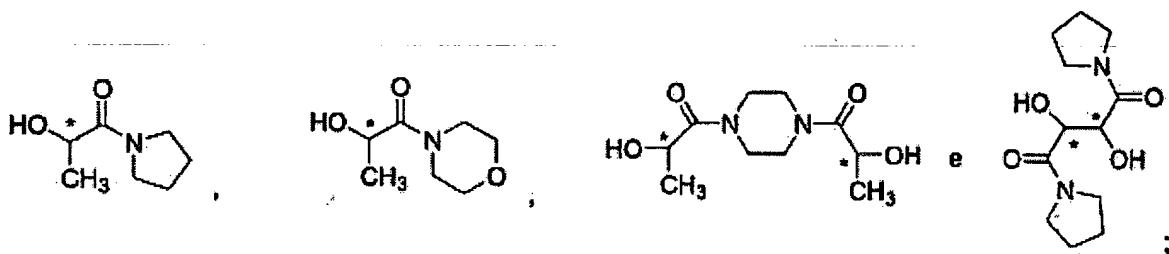


(II)

com um reagente ativante de ácido carboxílico selecionado dentre o grupo consistindo de halogenetos de tionila, anidridos, e reagentes de geração de tioéster, em um solvente compatível;

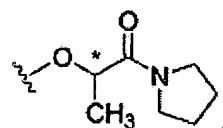
5 (b) bromar o produto da etapa (a) com bromo em um solvente compatível,

(c) esterificar o produto da etapa (b) com um álcool quiral selecionado dentre o grupo consistindo de :



em um solvente compatível para produzir estereoseletivamente um composto de fórmula (I).

10 2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é



3. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (II) é ácido 4-clorofenil acético.

15 4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o agente de ativação de carbonila é halogeneto de tionila.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o agente de ativação de carbonila é cloreto de tionila.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 precedentes, caracterizado pelo fato de que bromo está presente em uma concentração de cerca de pelo menos cerca de equivalente valor da quantidade do composto de fórmula (II).

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o solvente é um solvente de 10 alcano hidrogenado.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o solvente é 1,2- dicloroetano.

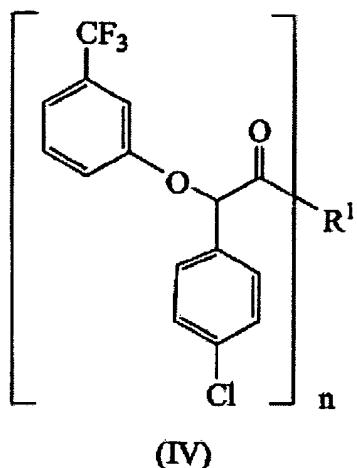
9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que as referidas condições 15 compreendem realizar a bromação a uma temperatura de pelo menos cerca de 70 °C.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ainda compreender remover o excesso de bromo sob pressão reduzida antes da referida etapa (c).

20 11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o método é conduzido em um vaso de reação.

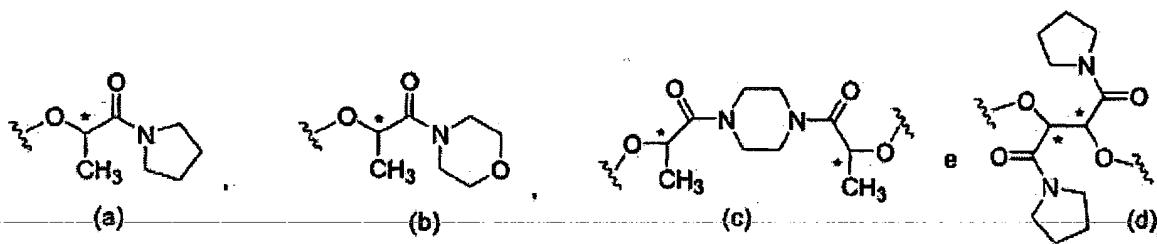
12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que somente o composto de fórmula 25 (I) é isolado.

13. Composto, caracterizado pelo fato de ter a fórmula (IV)



em que

R^1 é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de

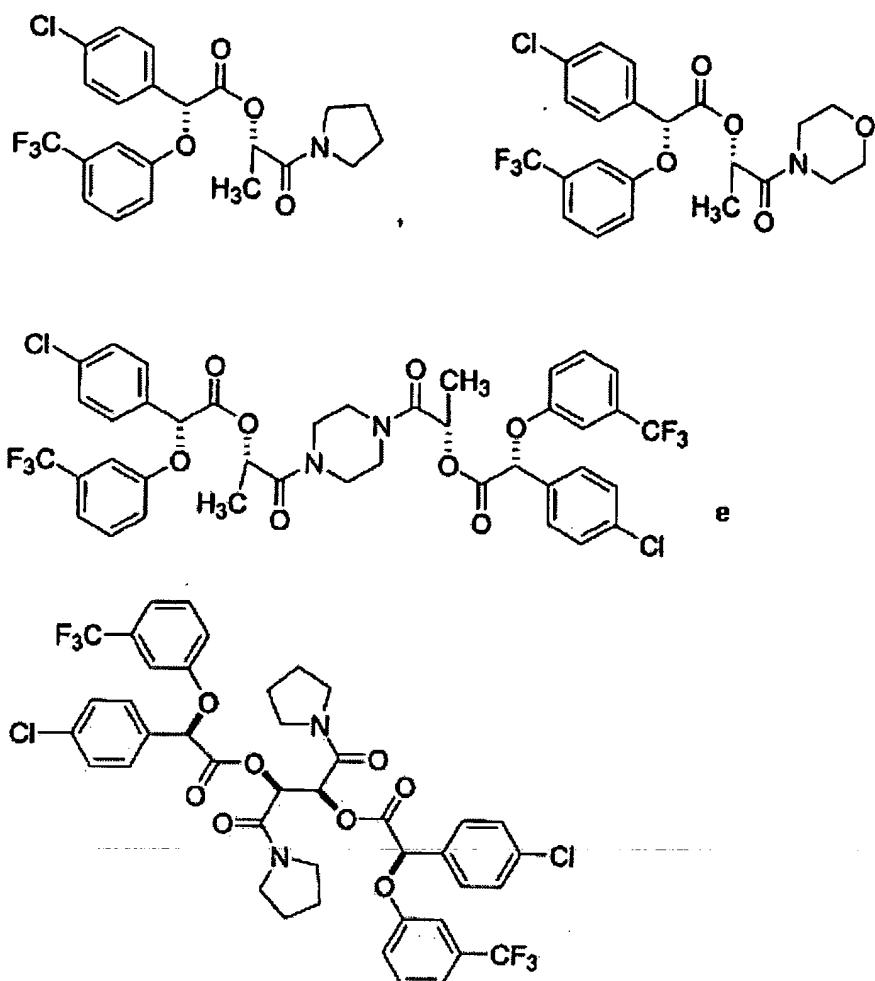


o subscrito n é 1 quando R^1 tem a fórmula (a) ou (b) e 2 quando R^1 tem a fórmula (c) ou (d);

5 * indica um carbono que é enriquecido em uma configuração estereoisomérica; e

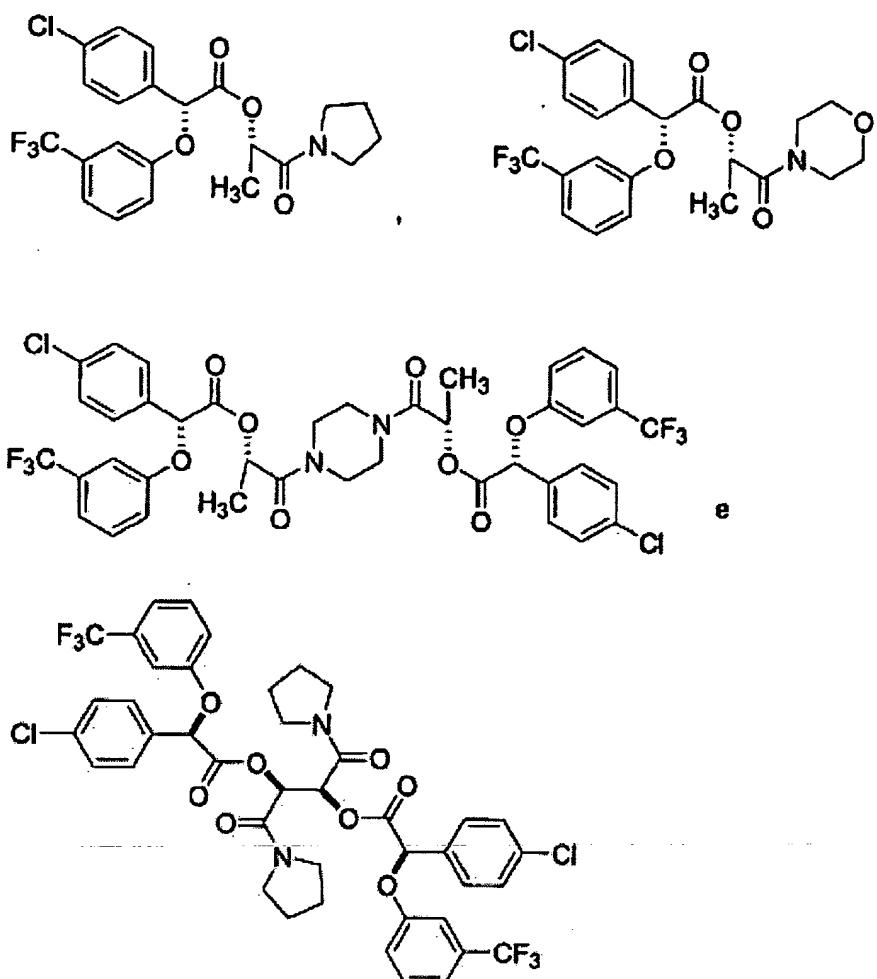
a linha ondulada indica o ponto de fixação de R^1 .

14. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado dentre o grupo tendo a fórmula:



em que as linhas tracejadas e em negrito indicam a estereoquímica relativa do composto.

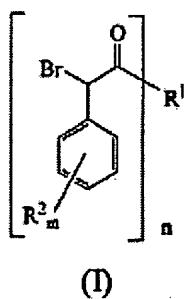
15. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado dentre o grupo tendo a fórmula:



em que as linhas tracejadas e em negrito indicam a estereoquímica absoluta do composto.

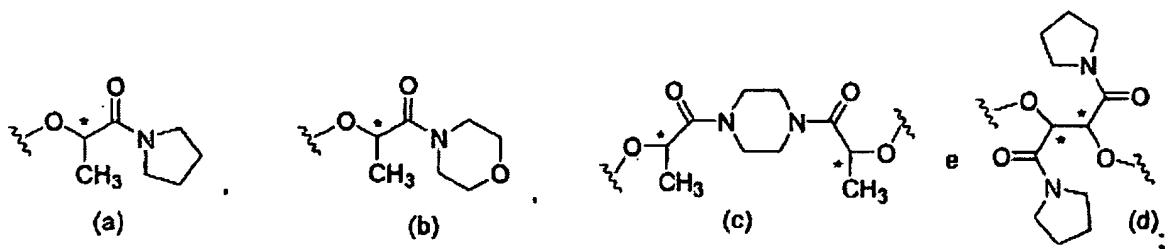
16. Composição, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido nas reivindicações 14 ou 15 em um excesso 5 enantiomérico de pelo menos cerca de 95%.

17. Método para preparar um composto de Fórmula (I):



em que

R¹ é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de:



cada R^2 é um membro independentemente selecionado dentre o grupo consistindo de (C_1-C_4) alquila, halo, (C_1-C_4) haloalquila, amino, (C_1-C_4) aminoalquila, amido, (C_1-C_4) amidoalquila, (C_1-C_4) sulfonilalquila, (C_1-C_4) sulfamilalquila, (C_1-C_4) alcóxi, (C_1-C_4) heteroalquila, carbóxi e nitro;

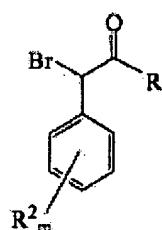
5 o subscrito n é 1 quando R^1 tem a fórmula (a) ou (b) e 2 quando R^1 tem a fórmula (c) ou (d);

o subscrito m é um inteiro de 0 a 3;

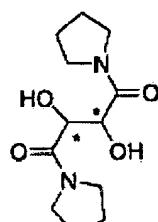
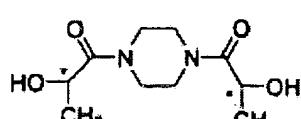
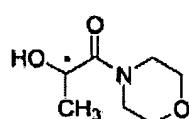
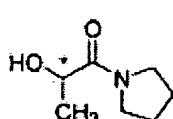
* indica um carbono que é enriquecido em uma configuração estereoisomérica; e

10 a linha ondulada indica o ponto de fixação de R^1 ;

o método caracterizado pelo fato de compreender esterificar um composto da fórmula:



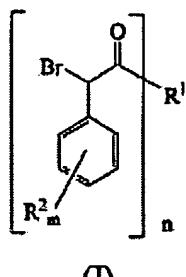
em que R é um halogeneto, ou quando combinado com a carbonila a qual está fixada é um grupo anidrido ou tioéster, em um solvente compatível com um álcool quiral selecionado a partir do grupo consistindo em:



em um solvente compatível para produzir

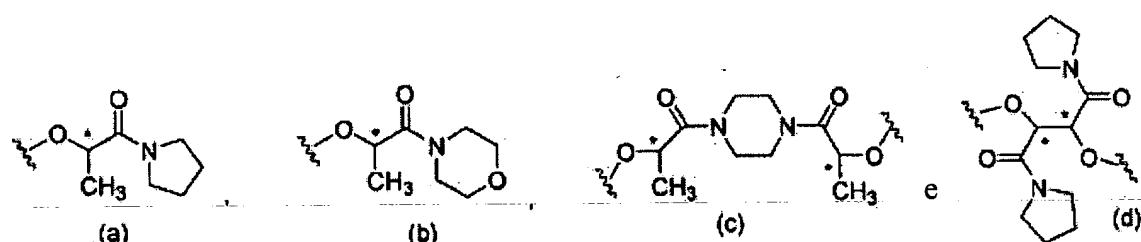
estereosseletivamente um composto de fórmula (I).

18. Método para preparar (-)-halofenato, caracterizado pelo fato de compreender i) preparar um composto de fórmula (I):



em que

5 R¹ é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de:



cada R^2 é um membro independentemente selecionado dentre o grupo consistindo de (C_1-C_4) alquila, halo, (C_1-C_4) haloalquila, amino, (C_1-C_4) aminoalquila, amido, (C_1-C_4) amidoalquila, (C_1-C_4) sulfonilalquila, (C_1-C_4) sulfamilalquila, (C_1-C_4) alcóxi, (C_1-C_4) heteroalquila, carbóxi e nitro;

10 o subscrito n é 1 quando R^1 tem a fórmula (a) ou (b) e 2 quando R^1 tem a fórmula (c) ou (d);

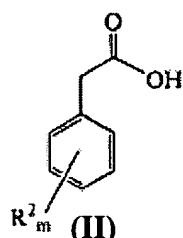
o subscrito m é um inteiro de 0 a 3:

* indica um carbono que é enriquecido em configuração estereoisomérica, e

15 a linha ondulada indica o ponto de fixação de R^1 ;

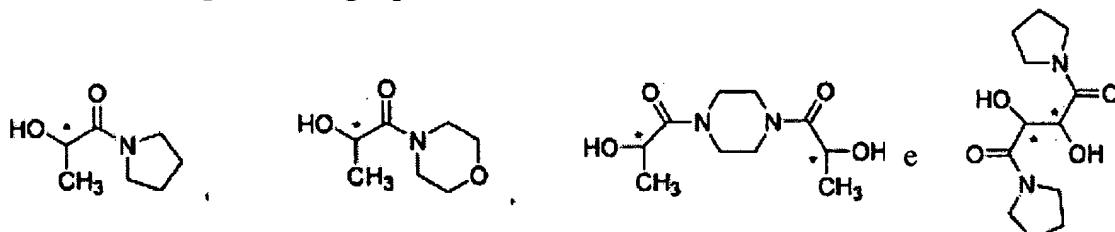
o método caracterizado pelo fato de compreender:

(a) contatar um composto de fórmula (II):



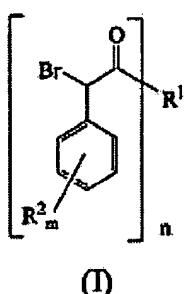
(b) bromar o produto da etapa (a) com bromo em um solvente compatível;

5 (c) esterificar o produto da etapa (b) com um álcool quiral selecionado a partir do grupo consistindo em :



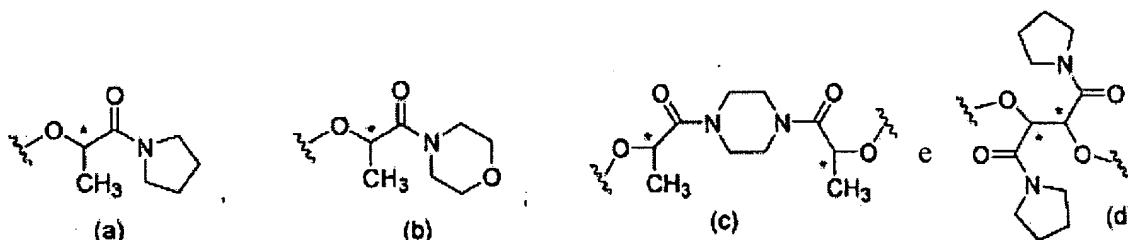
em um solvente compatível para produzir estereoselitivamente um composto de fórmula (I); e ainda converter o produto da(s) referida(s) etapa(s) para (-)-halofenato.

19. Método para preparar (-)-halofenato, caracterizado pelo fato de compreender i) preparar um composto de fórmula (I):



em que

R^1 é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de:



15 cada R^2 é um membro independentemente selecionado dentre o grupo consistindo de (C_1 - C_4) alquila, halo, (C_1 - C_4) haloalquila, amino, (C_1 - C_4) aminoalquila, amido, (C_1 - C_4) amidoalquila, (C_1 - C_4) sulfonilalquila, (C_1 - C_4) sulfamilalquila, (C_1 - C_4) alcóxi, (C_1 - C_4) heteroalquila, carbóxi e nitro;

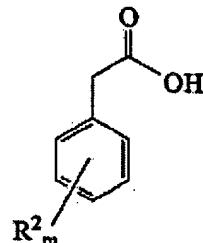
o subscrito n é 1 quando R¹ tem a fórmula (a) ou (b) e 2 quando R¹ tem a fórmula (c) ou (d);

o subscrito m é um inteiro de 0 a 3;

* indica um carbono que é enriquecido em configuração estereoisomérica; e a linha ondulada indica o ponto de fixação de R¹;

o método, caracterizado pelo fato de compreender:

(a) contatar um composto de fórmula (II):

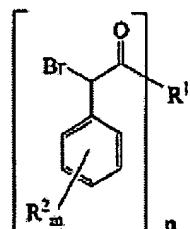


(II)

com um reagente ativante de ácido carboxílico selecionado dentre o grupo consistindo de halogenos de tionila, anidridos, e reagentes de geração de tioéster, em um solvente compatível;

(b) bromar o produto da etapa (a) com bromo em um solvente compatível; e ainda converter o produto da(s) referida(s) etapa(s) em (-)-halofenato.

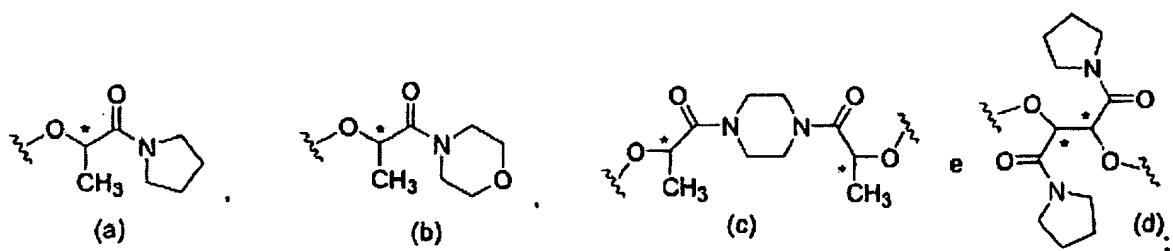
20. Método para preparar (-)-halofenato, caracterizado pelo fato de que compreende i) preparar um composto de fórmula (I):



(I)

em que

R¹ é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de:



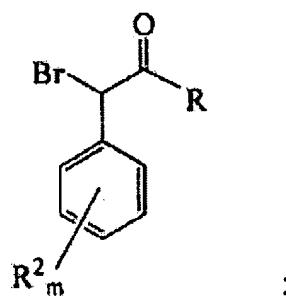
cada R^2 é um membro independentemente selecionado dentre o grupo consistindo de (C_1-C_4) alquila, halo, (C_1-C_4) haloalquila, amino, (C_1-C_4) aminoalquila, amido, (C_1-C_4) amidoalquila, (C_1-C_4) sulfonilalquila, (C_1-C_4) sulfamilalquila, (C_1-C_4) alcóxi, (C_1-C_4) heteroalquila, carbóxi e nitro;

5 o subscrito n é 1 quando R^1 tem a fórmula (a) ou (b) e 2 quando R^1 tem a fórmula (c) ou (d);

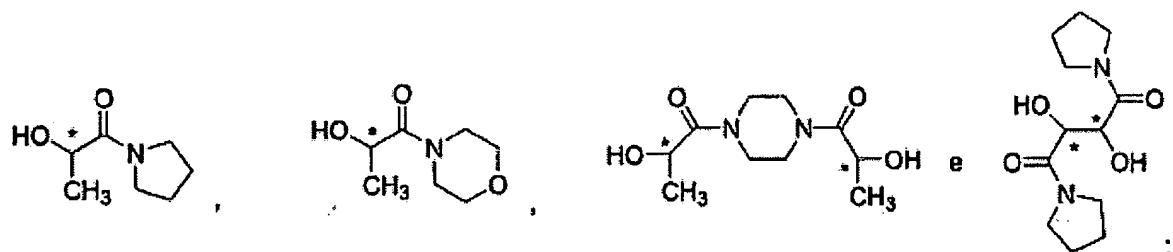
o subscrito m é um inteiro de 0 a 3;

* indica um carbono que é enriquecido em configuração estereoisomérica, e a linha ondulada indica o ponto de fixação de R^1 ;

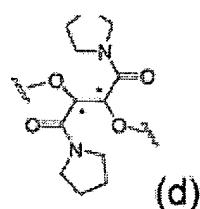
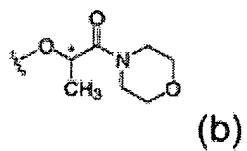
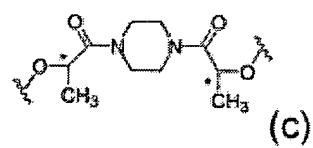
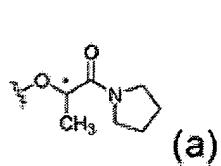
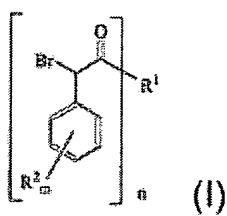
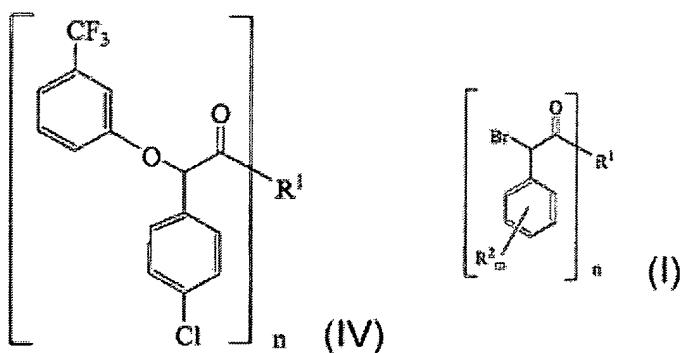
10 o método, caracterizado compreendendo esterificar um composto de fórmula:



em que R é um halogeneto ou, quando combinado com a carbonila na qual está ligado é um anidrido ou grupo tioéster; em um solvente compatível com um álcool quiral selecionado dentre o grupo consistindo de :

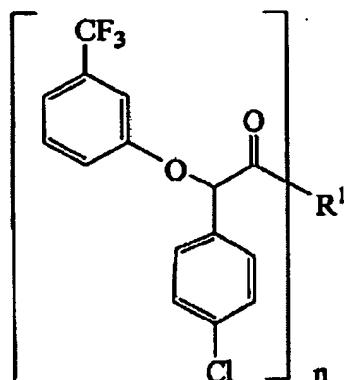


15 em um solvente compatível para produzir estereoseletivamente um composto de fórmula (I); e ainda converter o produto da(s) referida(s) etapa(s) em (-)-halofenato.



RESUMO**“MÉTODOS PARA PREPARAR UM COMPOSTO, E PARA PREPARAR (-)-HALOFENATO, COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO”**

A presente invenção provê um composto de fórmula (IV)



(IV)

5 e métodos para produzir um composto de ácido α (fenoxi) fenilacético da fórmula: em que R^1 é um membro selecionado dentre o grupo consistindo de: cada R^2 é um membro independentemente selecionado dentre o grupo consistindo de (C_1-C_4) alquila, halo, (C_1-C_4) haloalquila, amino, (C_1-C_4) aminoalquila, amido, (C_1-C_4) amidoalquila, (C_1-C_4) sulfonilalquila, (C_1-C_4) sulfamilalquila, (C_1-C_4) alcóxi, (C_1-C_4) heteroalquila, carbóxi e nitro; o subscrito n é 1 quando R^1 tem a fórmula (a) ou (b) e 2 quando R^1 tem a fórmula (c) ou (d); o subscrito m é um inteiro de 0 a 3; * indica um carbono que é enriquecido em configuração estereoisomérica, e a linha ondulada indica o ponto de fixação de R^1 ; e compostos.

10