



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0921593-0 B1**



**(22) Data do Depósito: 13/11/2009**

**(45) Data de Concessão: 04/05/2021**

---

**(54) Título:** PROCESSO PARA PREPARAR COMPOSTOS DE 4-[2-(2-FLUOROFENOXIMETIL)FENIL]PIPERIDINA E COMPOSTOS RELACIONADOS

**(51) Int.Cl.:** C07D 211/22; A61K 31/4409; A61P 25/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 14/11/2008 US 61/114,541.

**(73) Titular(es):** THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC.

**(72) Inventor(es):** ERIC STANGELAND; MIROSLAV RAPTA.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2009064304 de 13/11/2009

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/056938 de 20/05/2010

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 16/05/2011

**(57) Resumo:** PROCESSO PARA PREPARAR COMPOSTOS DE 4 - [2 - (2 - FLUOROFENOXIMETIL) FENIL] PIPERIDINA. A invenção se relaciona aos processos e intermediários para preparação de compostos de fórmula (I) onde a, R<sup>1</sup>, e R<sup>3-6</sup> são como definidos no relatório descritivo, ou um sal dos mesmos. Os compostos de fórmula (I) são inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina.

**PROCESSO PARA PREPARAR COMPOSTOS DE 4-[2-(2-  
FLUOROFENOXIMETIL)FENIL]PIPERIDINA E COMPOSTOS RELACIONADOS**

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

5 A presente invenção se relaciona aos processos e intermediários para preparação de compostos de 4-[2-(2-fluorofenóximetil)fenil]piperidina tendo atividade como inibidores da recaptação de serotonina (5-HT) e norepinefrina (NE).

10 Estado da Técnica

A dor é uma desagradável experiência sensorial e emocional associada com dano de tecido real ou potencial, ou descrita em termos de tal dano (Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), Terminologia da Dor). A dor crônica persiste além da dor aguda ou além do tempo previsto para um ferimento curar (American Pain Society. "Pain Control in the Primary Care Setting". 2006:15). A dor neuropática é a dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistema nervoso. A dor neuropática periférica ocorre quando a lesão ou disfunção afeta o sistema nervoso periférico e a dor neuropática central quando a lesão ou disfunção afeta o sistema nervoso central (IASP).

Diversos tipos de agentes terapêuticos são usados atualmente para tratar a dor neuropática incluindo, por exemplo, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina, ligantes de canal de cálcio (por exemplo, gabapentina e pregabalina), lidocaína tópica, e agonistas de opióides (por exemplo, morfina, oxicodona, metadona, levorfanol e tramadol).

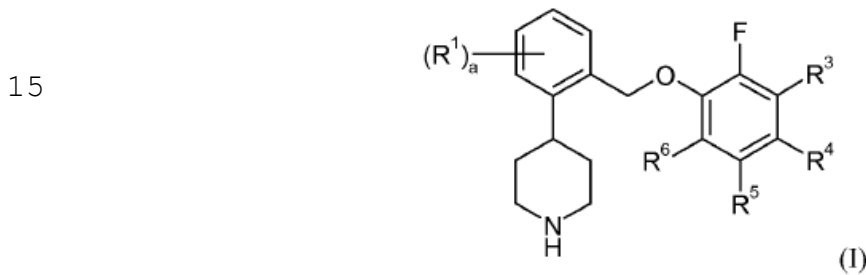
30

Os compostos de 4-[2-(2-fluorofenóximetil)fenil] piperidina descritos aqui inibem a recaptção de ambas serotonina e norepinefrina pela ligação aos carreadores de serotonina e norepinefrina. Existe uma necessidade para um  
5 processo eficiente de preparação de tais compostos.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

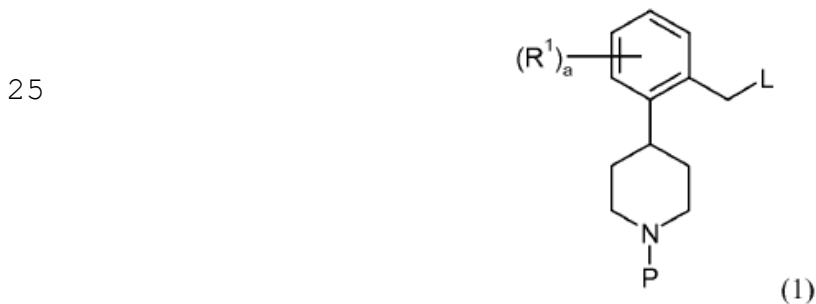
A presente invenção fornece novos intermediários e processos para preparação de compostos que foram descobertos possuir atividade inibitória de recaptção de  
10 serotonina e atividade inibitória de recaptção de norepinefrina.

Um aspecto da invenção se relaciona a um processo para preparação de um composto de fórmula I:



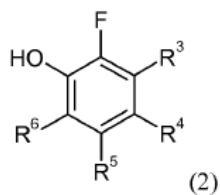
ou um sal do mesmo, onde: a é 0, 1, 2, 3, ou 4; cada R<sup>1</sup> é  
20 independentemente halo ou trifluorometil; R<sup>3</sup> é hidrogênio, halo, ou -C<sub>1-6</sub>alquil; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, e R<sup>6</sup> são independentemente hidrogênio ou halo; o processo compreendendo as etapas de:

(a) reagir um composto de fórmula 1:

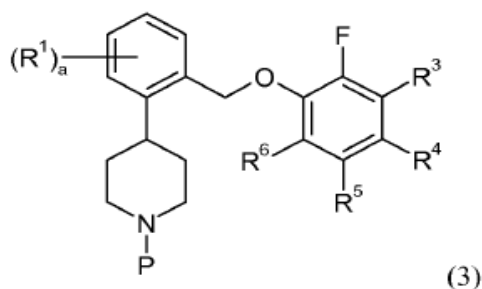


ou um sal do mesmo, com um composto de fórmula 2:

30



na presença de uma base, para fornecer um composto de  
5 fórmula 3:



10

ou um sal do mesmo, onde L é um grupo de partida e P é um  
grupo amino protetor; e

(b) remover o grupo amino protetor, P, do composto de  
fórmula 3 ou um sal do mesmo, para fornecer um composto de  
15 fórmula I ou um sal do mesmo.

Em uma modalidade, o composto de fórmula I é 4-[2-(2,4,6-trifluorofenóximetil)fenil]piperidina ou um sal  
farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em outra modalidade, o composto de fórmula I é  
20 definido como:

(a) R<sup>3</sup> e R<sup>5</sup> são hidrogênio e:

(i) R<sup>4</sup> é fluoro, R<sup>6</sup> é fluoro, e a é 0;

(ii) R<sup>4</sup> é fluoro, R<sup>6</sup> é fluoro, a é 1, e R<sup>1</sup> é 4-  
fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometil, ou 6-fluoro;

25 (iii) R<sup>4</sup> é fluoro, R<sup>6</sup> é fluoro, a é 2, e R<sup>1</sup> é 4,5-  
difluoro, 4,6-difluoro, ou 5,6-difluoro;

(iv) R<sup>4</sup> é fluoro, R<sup>6</sup> é cloro, e a é 0;

(v) R<sup>4</sup> é cloro, R<sup>6</sup> é fluoro, e a é 0; ou

(vi) R<sup>4</sup> é bromo, R<sup>6</sup> é cloro, e a é 0; ou

30 (b) R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogênio, R<sup>5</sup> é fluoro, R<sup>6</sup> é cloro, e:

(i) a é 0;

(ii) a é 1 e R<sup>1</sup> é 5-fluoro ou 6-fluoro; ou

(iii) a é 2 e R<sup>1</sup> é 4,6-difluoro; ou

(c) R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são hidrogênio, R<sup>6</sup> é fluoro e;

5 (i) R<sup>3</sup> é fluoro e a é 0;

(ii) R<sup>3</sup> é fluoro, a é 1, e R<sup>1</sup> é 3-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometil, ou 6-fluoro;

(iii) R<sup>3</sup> é fluoro, a é 2, e R<sup>1</sup> é 4,6-difluoro; ou

(iv) R<sup>3</sup> é cloro ou metil, e a é 0; ou

10 (d) R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, e R<sup>5</sup> são hidrogênio e:

(i) R<sup>6</sup> é H, e a é 0;

(ii) R<sup>6</sup> é H, a é 1, e R<sup>1</sup> é 5-fluoro ou 6-fluoro;

(iii) R<sup>6</sup> é fluoro e a é 0;

15 (iv) R<sup>6</sup> é fluoro, a é 1, e R<sup>1</sup> é 4-fluoro, 5-fluoro, ou 6-fluoro;

(v) R<sup>6</sup> é fluoro, a é 2, e R<sup>1</sup> é 4,5-difluoro ou 4,6-difluoro;

(vi) R<sup>6</sup> é cloro e a é 0;

20 (vii) R<sup>6</sup> é cloro, a é 1, e R<sup>1</sup> é 4-fluoro, 6-fluoro, ou 5-trifluorometil;

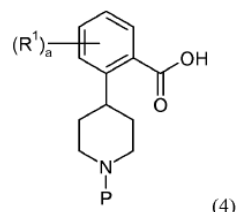
(viii) R<sup>6</sup> é cloro, a é 2, e R<sup>1</sup> é 4,5-difluoro; ou

(ix) R<sup>6</sup> é bromo e a é 0;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

25 Outro aspecto da invenção se relaciona a um processo para preparação de um composto de fórmula 1 ou um sal do mesmo, o processo compreendendo as etapas de:

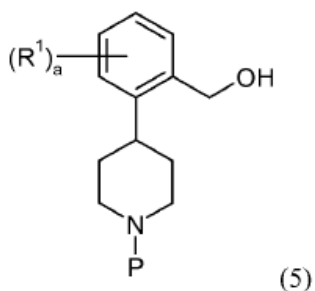
(a') reagir um composto de fórmula 4:



30

ou um sal do mesmo, com um agente de redução para fornecer um composto de fórmula 5:

5

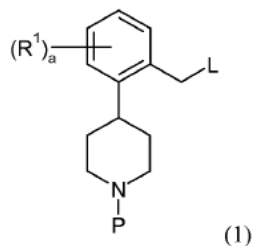


ou um sal do mesmo; e

(b') converter o grupo hidroxila do composto de fórmula 5 ou um sal do mesmo, em um grupo de partida, L, para fornecer um composto de fórmula 1 ou um sal do mesmo.

Ainda outro aspecto da invenção se relaciona aos novos intermediários usados nos processos da invenção. Em tal aspecto da invenção os novos intermediários têm a fórmula 1:

15



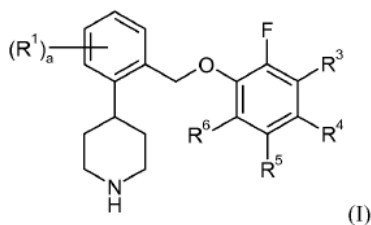
ou um sal do mesmo, onde: L é bromo, iodo, ou  $-OS(O_2)-R$ , onde R é  $-C_{1-4}$ alquil ou fenil, e o fenil é opcionalmente substituído com  $C_{1-4}$ alquil, halo ou nitro; a é 0, 1, 2, 3, ou 4; cada  $R^1$  é independentemente halo ou trifluorometil; e P é um grupo amino protetor.

25

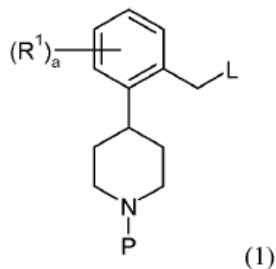
#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A invenção se relaciona aos novos processos para preparação de compostos de fórmula I:

30



e compostos da fórmula 1:



5

ou um sal do mesmo.

O inteiro "a" é 0, 1, 2, 3, ou 4. Em uma modalidade particular, a é 0 (isto é, R<sup>1</sup> está ausente), 1, ou 2. Cada grupamento R<sup>1</sup> é independentemente halo ou trifluorometil. O

10 grupamento R<sup>3</sup> é hidrogênio, halo, ou -C<sub>1-6</sub>-alquil. Cada grupamento R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, e R<sup>6</sup> é independentemente hidrogênio ou halo. Em uma modalidade particular, a é 0. Em outra modalidade, a é 0, R<sup>3</sup> e R<sup>5</sup> são hidrogênio, e R<sup>4</sup> e R<sup>6</sup> são fluoro.

15

#### DEFINIÇÕES

Ao descrever os compostos, composições, métodos e processos da invenção, os seguintes termos têm os seguintes significados a menos que indicado o contrário. Adicionalmente, como usado aqui, as formas singulares "um,"

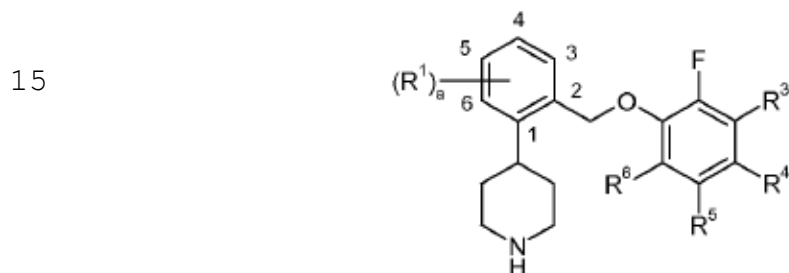
20 "uma" e "o/a" incluem as formas plurais correspondentes a menos que o contexto de uso claramente dite de outra maneira. Os termos "compreendendo", "incluindo" e "tendo" são pretendidos serem inclusivos e significam que talvez haja outros elementos adicionais diferentes dos elementos

25 listados. Todos os números expressando quantidades de ingredientes, propriedades, tais como, peso molecular, condições de reação, e assim por diante, usados aqui devem ser compreendidos como sendo modificados em todos os exemplos pelo termo "aproximadamente" a menos que indicado

30 o contrário. Consequentemente, os números determinados aqui

são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas procuradas a serem obtidas pela presente invenção. Pelo menos, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao escopo das reivindicações, cada número deve pelo menos ser interpretado em luz dos dígitos significativos relatados e aplicando técnicas de arredondamento ordinárias.

Os compostos descritos aqui foram nomeados tipicamente usando a característica de AutoNom disponível comercialmente MDL® ISIS/Draw software (Symyx, Santa Clara, Califórnia). Tipicamente, os compostos de fórmula I foram nomeados como 4-[2-(2-fluorofenóximetil)fenil]piperidinas. A numeração dos compostos descritos aqui é como segue:



Como usada aqui, a frase "tendo a fórmula" ou "tendo a estrutura" não é pretendida ser limitante e é usada da mesma maneira que o termo "compreendendo" é comumente usado.

O termo "alquil" significa um grupo de hidrocarboneto saturado monovalente que pode ser linear ou ramificado. A menos que definidos de outra maneira, tais grupos alquil contêm tipicamente de 1 a 10 átomos de carbono e incluem, por exemplo, -C<sub>1-2</sub>alquil, -C<sub>1-3</sub>alquil, -C<sub>1-4</sub>alquil, -C<sub>1-6</sub>alquil, e -C<sub>1-8</sub>alquil. Os grupos alquil representativos incluem, como exemplo, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, sec-butil, isobutil, terc-butil, n-pentil, n-hexil,

*n*-heptil, *n*-octil, *n*-nonil, *n*-decil, e semelhantes.

Quando um número específico de átomos de carbono é desejado para um termo particular usado aqui, o número de átomos de carbono é mostrado precedendo o termo como  
5 subscrito. Por exemplo, o termo “-C<sub>1-6</sub>alquil” significa um grupo alquil tendo 1 a 6 átomos de carbono, onde os átomos de carbono estão em qualquer configuração aceitável.

O termo “halo” significa fluoro, cloro, bromo e iodo.

Como usado aqui, a frase “de fórmula”, “tendo a  
10 fórmula” ou “tendo a estrutura” não é pretendido ser limitante e é usado na mesma maneira que o termo “compreendendo” é comumente usado.

O termo “sal” quando usado junto com um composto significa um sal do composto derivado de uma base  
15 inorgânica ou orgânica ou de um ácido inorgânico ou orgânico. Adicionalmente, quando um composto de fórmula I contém ambos um grupamento básico, tal como, uma amina, e um grupamento ácido, tal como, um ácido carboxílico, zwitterions podem ser formados e são incluídos dentro do  
20 termo “sal” como usado aqui. Os sais derivados de bases inorgânicas incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, manganoso, potássio, sódio, zinco, e semelhantes. Particularmente preferidos são os sais de amônia, cálcio, magnésio,  
25 potássio e sódio. Os sais derivados de bases orgânicas incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, incluindo aminas substituídas, aminas cíclicas, aminas naturais, e semelhantes, tais como, arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenziletlenodiamina, dietilamina,  
30 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina,

etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, 5 purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, e semelhantes. Os sais derivados de ácidos inorgânicos incluem sais de ácidos bórico, carbônico, hidrohálico (hidrobrômico, hidrocloreto, hidrofluórico ou hidroiodídico), nítrico, fosfórico, 10 sulfâmico e sulfúrico. Os sais derivados de ácidos orgânicos incluem sais de ácidos hidroxil alifáticos (por exemplo, glucônico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico, e tartárico) ácidos alifáticos monocarboxílicos (por exemplo, acético, butírico, fórmico, propiônico e 15 trifluoroacético), aminoácidos (por exemplo, ácidos aspártico e glutâmico), ácidos carboxílicos aromáticos (por exemplo, ácidos benzóico, p-clorobenzóico, difenilacético, gentísico, hipúrico, e trifenilacético), ácidos hidroxil aromáticos (por exemplo, ácidos o-hidróxibenzóico, p- 20 hidróxibenzóico, 1-hidróxinaftaleno-2-carboxílico e 3-hidróxinaftaleno-2-carboxílico), ascórbico, ácidos dicarboxílicos (por exemplo, ácidos fumárico, maléico, oxálico e succínico), ácidos glucurônico, mandélico, mícico, nicotínico, orótico, pamóico, pantotênico, 25 sulfônico (por exemplo, benzenosulfônico, camforsulfônico, edisílico, etanosulfônico, isotiônico, metanosulfônico, naftalenosulfônico, naftaleno-1,5-disulfônico, naftaleno-2,6-disulfônico e p-toluenosulfônico), ácido xinafóico, e semelhantes. Particularmente preferidos são ácidos cítrico, 30 hidrobrômico, hidrocloreto, maléico, fosfórico,

sulfúrico e tartárico. O termo "sal farmacologicamente aceitável" significa um sal preparado de uma base ou um ácido o qual é aceitável para administração a um paciente, tal como, um mamífero (por exemplo, sais tendo a segurança 5 aceitável em mamífero para um dado regime de dosagem). Entretanto, compreende-se que os sais cobertos pela invenção não são exigidos por serem farmacologicamente aceitáveis, tais como, sais de compostos intermediários que não são pretendidos para administração em um paciente.

10 Todos os outros termos usados aqui são pretendidos ter seu significado ordinário como compreendido por aqueles habilitados na técnica comum a qual eles pertencem.

#### CONDIÇÕES DE PROCESSO

Os diluentes inertes apropriados para uso no processo 15 da invenção incluem, por meio de ilustração e não de limitação, diluentes orgânicos, tais como, ácido acético, tetrahydrofurano (THF), acetonitrila (MeCN), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidina, dimetil sulfóxido (DMSO), tolueno, 20 diclorometano (DCM), acetona, acetato de etila, acetato de isopropila, metil *t*-butil éter, clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>), tetracloreto de carbono (CCl<sub>4</sub>), 1,4-dioxano, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenoglicol, e semelhantes. Os diluentes aquosos podem também ser usados, 25 e incluem água assim como diluentes aquosos básicos e ácidos. Combinações de qualquer dos diluentes antecedentes são também contempladas.

Há numerosas bases que são apropriadas para uso no processo da invenção. As bases orgânicas de exemplo 30 incluem, por meio de ilustração e não limitação: aminas

incluindo alquilaminas primárias (por exemplo, metilamina, etanolamina, agentes tampões tris, e semelhantes), alquilaminas secundárias (por exemplo, dimetilamina, metiletanolamina, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), e  
5 semelhantes), aminas terciárias (por exemplo, trimetilamina, trietilamina, trietilenodiamina, e semelhantes); compostos de amônia, tais como, hidróxido de amônia e hidrazina; hidróxidos de metal alcalino, tais como, hidróxido de sódio, metóxido de sódio, hidróxido de  
10 potássio, *t*-butóxido de potássio, e semelhantes; hidretos de metal; e sais de carboxilato de metal alcalino, tal como, acetato de sódio e semelhante. As bases inorgânicas de exemplo, incluem por meio de ilustração e não de  
15 limitação: carbonatos de metal alcalino, tais como, carbonato de lítio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, e semelhantes; outros carbonatos, tais como, carbonato de cálcio e semelhante; e fosfatos de metal alcalino, tais como, fosfato de potássio e semelhante.

20 Todas as reações são conduzidas tipicamente em uma temperatura dentro da faixa de aproximadamente  $-78^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $110^{\circ}\text{C}$ , por exemplo, em temperatura ambiente. As reações podem ser monitoradas pelo uso da cromatografia de camada fina (CCF), cromatografia líquida  
25 de alta eficiência (HPLC), e/ou LCMS até a conclusão. As reações podem ser completas em minutos, podem levar horas, tipicamente de 1-2 horas e até 48 horas, ou dias, tais como, até 3-4 dias.

30 Após a conclusão de qualquer das etapas do processo, a mistura resultante ou produto de reação pode ser

adicionalmente tratado a fim de obter o produto desejado. Por exemplo, a mistura resultante ou produto de reação pode ser submetido a um ou mais dos seguintes procedimentos: diluição (por exemplo, com NaHCO<sub>3</sub> ou EtOAc saturados);  
5 extração (por exemplo, com EtOAc, CHCl<sub>3</sub>, DCM, HCl aquoso); lavagem (por exemplo, com DCM, NaOH 1,0 M em água, NaCl aquoso saturado, ou NaHCO<sub>3</sub> saturado); destilação; secagem (por exemplo, sobre MgSO<sub>4</sub> ou Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ou a vácuo); precipitação; filtração; sendo redissolvido (por exemplo,  
10 em 1:1 de ácido acético: solução H<sub>2</sub>O); purificação (por exemplo, por HPLC preparativo, HPLC preparativo de fase reversa, ou cristalização); e/ou cristalizando (por exemplo, de EtOAc/etanol ou isopropanol/água); e/ou sendo concentrado (por exemplo, a vácuo).

15 O processo para preparação de um composto de fórmula I ou um sal do mesmo é conduzido em duas etapas. A primeira etapa do processo é uma reação de acoplamento de deslocamento nucleofílico, que envolve a combinação do composto de fórmula 1 ou um sal do mesmo com um composto 2-  
20 fluorofenol de fórmula 2 na presença de uma base para formar um composto de fórmula 3 ou de um sal do mesmo.

O composto de fórmula 1 e os sais do mesmo podem ser preparados por técnicas que são conhecidas na técnica pelos métodos descritos aqui. O composto 2-fluorofenol está  
25 disponível comercialmente, ou é sintetizado prontamente por técnicas que são conhecidas na técnica.

Em uma modalidade, um pequeno excesso do composto 2-fluorofenol é usado baseado na quantidade do composto de fórmula 1. Em uma modalidade, de aproximadamente 1,0 a  
30 aproximadamente 2,0 equivalentes do composto de 2-

fluorofenol são usados, e em outra modalidade, aproximadamente 1,0 a 1,5 equivalentes são usados.

Tipicamente, o composto de fórmula 1 é dissolvido em um diluente inerte, a seguir adicionado ao composto 2-  
5 fluorofenol e a uma base. Em uma modalidade, um excesso de base é usado baseado na quantidade do composto de fórmula 1. Em uma modalidade, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes da base são usados, e em outra modalidade, aproximadamente 3,0 equivalentes são  
10 usados. Em uma modalidade, a base é um carbonato de metal alcalino, e em uma modalidade particular, carbonato de potássio. Os diluentes inertes de exemplo incluem acetonitrila.

A formação do composto de fórmula 3 ou de um sal do  
15 mesmo é tipicamente conduzida em uma temperatura variando de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C; e em uma modalidade em uma temperatura variando de aproximadamente 45°C a aproximadamente 55°C por aproximadamente 5 a aproximadamente 24 horas. A mistura de reação é então  
20 deixada a esfriar em temperatura ambiente.

Quando a formação do composto de fórmula 3 ou um sal do mesmo está substancialmente completa, o sobrenadante pode ser separado da base e outros sólidos e usado na etapa seguinte. Alternadamente, o produto resultante pode ser  
25 isolado e purificado por procedimentos convencionais antes da etapa de desproteção.

O composto de fórmula 1 tem um grupo de saída, o qual é descrito como "L", que é um grupo funcional ou átomo que possa ser deslocado por outro grupo funcional ou átomo em  
30 uma reação de substituição, tal como uma reação de

substituição nucleofílica. Como exemplo, os grupos de saída representativos incluem halogênios (por exemplo, grupos cloro, bromo e iodo); grupos éster sulfônico, tais como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato e semelhantes; e  
5 grupos acilóxi, tais como acetóxi, trifluoroacetóxi e semelhantes. De interesse particular são grupos éster sulfônico, que podem ser descritos pela fórmula  $-OS(O_2)-R$ , onde R é  $-C_{1-4}$ alquil ou fenil, e o grupo fenil pode ser substituído com  $-C_{1-4}$ alquil, halo ou nitro. Em uma  
10 modalidade particular, o grupo de saída é  $-OS(O_2)-CH_3$  ou  $-OS(O_2)-4$ -metilfenil.

Os compostos de fórmula 1 e fórmula 3 têm um grupo amino protetor, o qual é descrito como "P", que é um grupo covalentemente unido ao grupo funcional amino que previne o  
15 grupo funcional de sofrer reações indesejadas, mas que permite o grupo funcional ser regenerado (isto é, desprotegido ou desbloqueado) após tratamento do grupo de proteção com um reagente apropriado. Os grupos amino protetores representativos incluem, mas não são limitados  
20 a, *t*-butóxicarbonil (Boc), tritil (Tr), benzilóxicarbonil (Cbz), 9-fluorenilmetóxicarbonil (Fmoc), formil, trimetilsilil (TMS), *t*-butildimetilsilil (TBS), e semelhantes. Em uma modalidade particular, o grupo amino protetor é Boc. Outros grupos amino protetores  
25 representativos são descritos, por exemplo, em T.W. Greene e G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, terceira edição, Wiley, New York, 1999.

A segunda etapa do processo é uma etapa de desproteção, que envolve a remoção do grupo amino protetor,  
30 P, do composto de fórmula 3 ou um sal do mesmo, para

fornecer um composto de fórmula I ou um sal do mesmo. As técnicas de desproteção e reagentes padrões, tais como, TFA (sozinho ou em DCM) ou HCl (em 1,4-dioxano ou etanol) são usadas para remover o grupo P. Por exemplo, um grupo Boc  
5 pode ser removido usando um reagente ácido, tal como, ácido hidrocloreídrico, ácido trifluoroacético, e semelhantes; enquanto um grupo Cbz pode ser removido empregando condições de hidrogenação catalítica, tal como H<sub>2</sub> (101,3 kPa), 10% Pd/C em um solvente alcoólico.

10 Tipicamente, o composto de fórmula 3 e o reagente de desproteção são combinados, opcionalmente em um diluente inerte. Um excesso na quantidade de reagente é usado. Em uma modalidade de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 25,0 equivalentes do reagente são usados baseado na  
15 quantidade do composto de fórmula 3; e em outra modalidade de aproximadamente 10,0 a aproximadamente 20,0 equivalentes de reagente são usados.

Esta etapa de desproteção é tipicamente conduzida em uma temperatura variando de aproximadamente 10°C a  
20 aproximadamente 30°C; e em uma modalidade em uma temperatura variando de aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C por aproximadamente 20 a aproximadamente 28 horas, e em uma modalidade por aproximadamente 24 horas ou durante a noite, ou até a  
25 reação estar substancialmente completa. Em uma modalidade, o reagente de desproteção é TFA ou HCl em EtOH.

Quando a formação do composto de fórmula I ou um sal do mesmo está substancialmente completa, o produto resultante pode então ser isolado e purificado por  
30 procedimentos convencionais. O composto de fórmula I pode

ser cristalizado por um tratamento adicional com acetato de etila e etanol, e opcionalmente recristalizado com isopropanol e água.

O processo para preparar um composto de fórmula 1 ou um sal do mesmo é conduzido em duas etapas. A primeira etapa do processo é uma reação da redução de borano, que envolve a combinação de um equivalente de um composto de fórmula 4 ou de um sal do mesmo com um ou mais equivalentes de um agente de redução para formar um composto de fórmula 5 ou de um sal do mesmo.

Tipicamente, o agente de redução é adicionado lentamente a uma mistura do composto de fórmula 4 em um diluente inerte, tal como, tetrahidrofurano. Em uma modalidade, aproximadamente 1,5 a 2,5 equivalentes do agente de redução são usados baseados na quantidade do composto de fórmula 4; e em outra modalidade, aproximadamente 2,0 equivalentes são usados.

O composto de fórmula 4, por exemplo, *t*-butil éster de ácido 4-(2-carbóxi-fenil)piperidina-1-carboxílico (P=Boc), está comercialmente disponível. Os agentes redutores apropriados incluem o complexo borano dimetil sulfeto, 9-borabicyclo[3,3,1]nonano, complexo borano 1,2-*bis*(*t*-butiltio)etano, complexo borano *t*-butilamina, complexo borano di(*t*-butil)fosfina, complexo borano-tetrahydrofurano e assim por diante. Em uma modalidade particular, o agente de redução é o complexo borano dimetil sulfeto ou complexo borano-tetrahydrofurano.

A formação do composto de fórmula 5 é tipicamente conduzida em uma temperatura variando de aproximadamente 20°C a aproximadamente 70°C; e em uma modalidade é agitado

brevemente em temperatura ambiente, a seguir aquecido a aproximadamente 40°C a 60°C, por um período de tempo variando de 40 a 120 minutos, e em uma modalidade, 60 minutos, ou até que a formação do composto de fórmula 5 esteja substancialmente completa. A reação é tipicamente conduzida sob nitrogênio. Quando a formação do composto de fórmula 5 está substancialmente completa, a reação pode ser terminada, e o produto resultante é então isolado e purificado por procedimentos convencionais.

10 A segunda etapa do processo envolve a conversão do grupo hidroxila do composto de fórmula 5 ou um sal do mesmo, em um grupo de saída, L, para fornecer um composto de fórmula 1 ou um sal do mesmo.

Tipicamente um equivalente de um composto de fórmula 5 é combinado com um ou mais equivalentes de um reagente apropriado para converter o grupo hidroxila em um grupo de saída. Em uma modalidade, aproximadamente 1,0 a 1,7 equivalentes do reagente são usados baseado na quantidade do composto de fórmula 5; e em outra modalidade, 20 aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes são usados.

A formação da fórmula 1 ou de um sal da mesma é tipicamente conduzida em uma temperatura variando de aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C; e em 25 aproximadamente 0°C, por um período de tempo variando de 40 a 120 minutos, e em uma modalidade, de 60 a 90 minutos, ou até a formação do composto de fórmula 1 ou um sal do mesmo estar substancialmente completa. A reação é tipicamente conduzida sob nitrogênio. Quando a formação do composto de 30 fórmula 1 ou de um sal do mesmo está substancialmente

completa, o produto resultante é então isolado e/ou purificado por procedimentos convencionais.

Os reagentes apropriados para conversão do grupo hidroxila a um grupo de saída halogênio incluem agentes halogenados, tais como: cloreto de tionila ou tricloreto de fósforo (onde  $L=Cl$ ); tetrabrometo de carbono (com trifenilfosfina ou carbonato de potássio), brometo de hidrogênio, ou tribrometo de fósforo (onde  $L=Br$ ); iodo de céσιο (com tricloreto de alumínio (onde  $L=I$ ); e assim por  
10 diante.

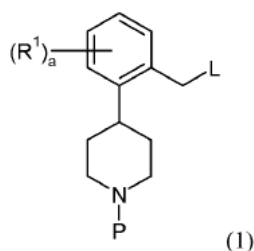
Os reagentes apropriados para converter o grupo hidroxila a um grupo de saída de grupo éster sulfônico incluem cloreto de *p*-toluenosulfonil (formando um tosilato onde  $L=-OS(O_2)-4\text{-metilfenil}$ ), anidrido metanosulfônico  
15 (formando um mesilato onde  $L=-OS(O_2)-CH_3$ ), cloreto de *p*-bromobenzenosulfonil (formando um brosilato onde  $L=-OC(O)-4\text{-bromofenil}$ ), cloreto de *p*-nitro benzenosulfonil (formando um nosilato onde  $L=-OC(O)-4\text{-nitrofenil}$ ), e assim por  
diante. Esta reação é tipicamente conduzida em uma base  
20 apropriada. Em uma modalidade, aproximadamente 1,2 a 1,8 equivalentes de base são usados baseados na quantidade do composto de fórmula 5; e em uma outra modalidade, aproximadamente 1,4 a 1,6 equivalentes são usados. As bases de exemplo para uso com tais reagentes incluem alquilaminas  
25 secundárias, tais como, *N,N*-diisopropiletilamina e aminas terciárias, tais como, trietilenodiamina.

Os reagentes apropriados para converter o grupo hidroxila a um grupo de saída de grupo acilóxi incluem cloreto de acetila (onde  $L=\text{acetóxi}$  ou  $-OC(O)CH_3$ ), cloreto  
30 de trifluoroacetila (onde  $L=\text{trifluoroacetóxi}$   $-OC(O)CF_3$ ), e

assim por diante. Tais reagentes são usados tipicamente com um diluente inerte, tal como, tetrahidrofurano.

Em uma modalidade, o reagente para conversão do grupo hidroxila é cloreto de *p*-toluenosulfonil ou anidrido metanosulfônico. Detalhes adicionais desta reação são descritos, por exemplo, em Hartung e col. (1997) *Synthesis* 12:1433 - 1438.

Certos intermediários descritos aqui são acreditados serem novos e conseqüentemente, tais compostos são fornecidos como aspectos adicionais da invenção incluindo, por exemplo, de fórmula 1:



ou um sal do mesmo, onde: L é bromo, iodo, ou -OS(O<sub>2</sub>)-R, onde R é -C<sub>1-4</sub>alquil ou fenil, e o fenil é substituído opcionalmente com -C<sub>1-4</sub>alquil, halo ou nitro; a é 0, 1, 2, 3, ou 4; cada R<sup>1</sup> é independentemente halo ou trifluorometil; e P é um grupo amino protetor. Em uma modalidade particular, L é -OS(O<sub>2</sub>)-R e R é metil ou 4-metil-fenil; a é 0; e P é *t*-butóxicarbonil.

Detalhes específicos a respeito das condições de reação e outros procedimentos para preparação de compostos representativos da invenção ou intermediários dos mesmos são descritos nos Exemplos demonstrados abaixo.

#### EXEMPLOS

As seguintes Preparações e Exemplos são fornecidos para ilustrar modalidades específicas da invenção. Estas modalidades específicas, entretanto, não são pretendidas a

limitar o escopo da invenção em nenhuma maneira a menos que indicado especificamente.

As seguintes abreviaturas têm os seguintes significados a menos que indicado ao contrário e todas as  
5 outras abreviaturas usadas aqui e não definidas tem seu significado comum:

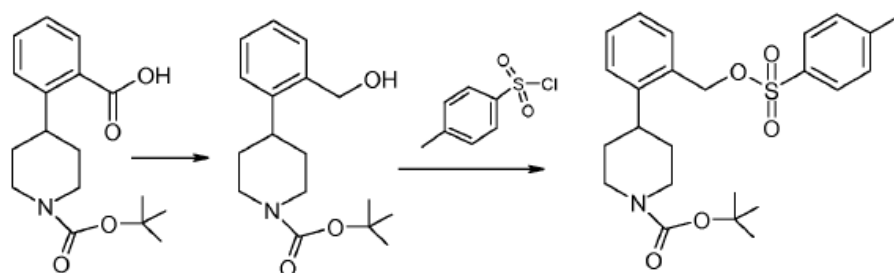
	AcOH	ácido acético
	Boc	<i>t</i> -butóxicarbonil
	DCM	diclorometano (isto é, cloreto de metileno)
10	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	EtOAc	acetato de etila
	EtOH	etanol
	IPA	álcool isopropílico
	IPAc	acetato isopropílico
15	MeCN	acetonitrila (CH <sub>3</sub> CN)
	MeOH	metanol
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TsCl	cloreto de <i>p</i> -toluenesulfonil ou cloreto de 20 4-metilbenzenesulfonil

Quaisquer outras abreviaturas usadas aqui, mas não definidas têm seu padrão, significado geralmente aceitado. A menos que notado de outra maneira, todos os materiais, tais como, reagentes, materiais de partida e solventes,  
25 foram comprados de fornecedores comerciais (tais como, Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, e semelhantes) e foram usados sem purificação adicional.

#### Preparação 1

*T*-butil éster de ácido 4-[2-(Tolueno-4-  
30 sulfonilóximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico

5



T-butil éster de ácido 4-(2-carbóxicfenil)piperidina-1-  
 carboxílico (5,0 g, 16 mmol, 1,0.eq.) e THF (130 mL, 1,7  
 mol) foram combinados em temperatura ambiente sob  
 nitrogênio. Complexo borano dimetil sulfeto (2,9 mL, 33  
 10 mmol, 2,0 eq.) foi adicionado gota a gota e a mistura foi  
 agitada por 5 minutos, a seguir aquecida em refluxo por 1  
 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e a  
 reação foi terminada com MeOH (40 mL) gota a gota, a seguir  
 concentrada por evaporação rotatória. O material foi feito  
 15 azeotrópico com MeOH (2x40 mL). A mistura foi então diluída  
 com EtOAc (100 mL), e lavada com HCl 1 M (2x50mL), a seguir  
 NaHCO<sub>3</sub> (2x50 mL), a seguir saturação aquoso NaCl (1x50 mL).  
 A camada orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada, e  
 concentrada em vácuo para render t-butil éster de ácido 4-  
 20 (2-hidróximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (4,8 g) como  
 um óleo amarelo claro que solidificou após sedimentado.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,34 - 7,22 (m, 3H); 7,19 (dt,  
 J = 1,6 Hz, 7,2, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,32 - 4,14 (m, 2H);  
 3,00 (tt, J = 4,0 Hz, 12,0, 1H); 2,80 (t, J = 11,6 Hz, 2H);  
 25 1,78 - 1,56 (m, 4H); 1,47 (m, 9H).

t-butil éster de ácido 4-(2-hidróximetilfenil)  
 piperidina-1-carboxílico (0,4 g, 1,0 mmol, 1,0.eq.) e  
 trietilenodiamina (220 mg, 2,0 mmol, 1,4 eq.) foram  
 dissolvidos em DCM (11 mL, 170 mmol). A mistura foi  
 30 resfriada a 0°C sob nitrogênio, TsCl (290 mg, 1,5 mmol, 1,1

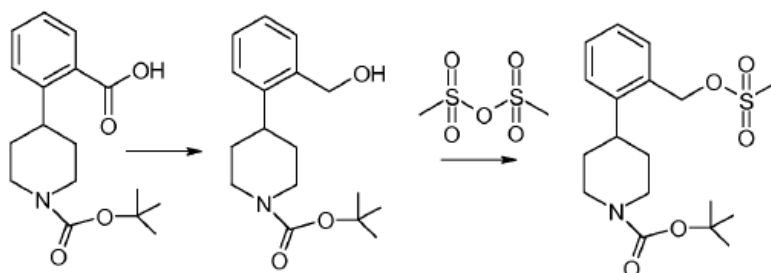
eq.) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 0°C por 60 minutos adicionais. A mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com água (2x25 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada por evaporação rotatória para render o composto título (500 mg), o qual foi usado sem purificação adicional.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,81 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,79 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,37 - 7,32 (m, 4H); 7,25 - 7,21 (m, 1H); 7,21 - 7,13 (m, 1H), 5,12 (s, 2H); 4,34 - 4,12 (m, 2H); 2,81 - 2,61 (m, 3H); 2,45 (s, 3H); 1,70 - 1,52 (m, 4H); 1,48 (s, 9H).

## Preparação 2

T-butil éster de ácido 4-(2-metanosulfonilóximetilfenil)piperidina-1-carboxílico

15



20

T-butil éster de ácido 4-(2-carbóxifenil)piperidina-1-carboxílico (5,0 g, 160 mmol, 1,0 eq.) e THF (100 mL, 1,0 mol) foram combinados em temperatura ambiente sob nitrogênio. O complexo borano-THF 1,0 M em THF (32,7 mL, 32,7 mmol, 2,0 eq.) foi adicionado gota a gota por 10 minutos (5°C exotérmico, evolução a gás). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos, a seguir aquecida a 50°C por 1 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e a reação foi terminada lentamente com MeOH (30 mL) (suavemente exotérmica, evolução de gás significativa), a seguir concentrada por evaporação

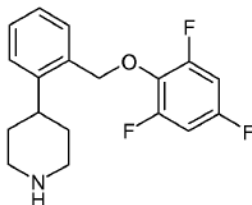
30

rotatória. O material foi feito azeotrópico com MeOH (2x50 mL). O produto bruto foi dissolvido em EtOAc (100 mL, 1 mol), lavado com NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), a seguir saturado com NaCl aquoso (50 ml). A camada orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrado, e concentrado a vácuo para render *t*-butil éster de ácido 4-(2-hidróximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (4,4 g) como um óleo translúcido, amarelo claro que solidificou após sedimentado.

*t*-butil éster de ácido 4-(2-hidróximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (50,0 g, 172 mmol, 1,0.) foi dissolvido em DCM (500 mL, 8000 mmol). A mistura foi resfriada a 0°C sob nitrogênio e metanosulfônico anidrido (44,8 g, 257 mmol, 1,5 eq.) foi adicionado em uma porção. DIPEA (47,8 mL, 274 mmol, 1,6 eq.) foi adicionado gota a gota por 5 minutos e a mistura foi agitada a 0°C por 90 minutos. Água (400 mL, 20 mol) foi adicionada e a mistura foi agitada por 5 minutos. As fases foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com água (300 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e o solvente removido para render o composto título (70 g) como um óleo grosso, o qual foi usado sem purificação adicional.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 7,37 - 7,43 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 2,92 - 3,10 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,80 - 2,92 (m, 2H), 1,63 - 1,81 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

## EXEMPLO 1

4-[2-(2,4,6-Trifluorofenóximetil)fenil]piperidina

t-butil éster de ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfonilóximetil)fenil]-piperidina-1-carboxílico (2,1 g, 4,7 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em MeCN (46 mL, 890 mmol) e adicionado a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 g, 14 mmol, 3,0 eq.) e 2,4,6-trifluorofenol (1,0 g, 7,0 mmol, 1,5 eq.). A mistura foi agitada a 50°C durante a noite, a seguir resfriada à temperatura ambiente. O sobrenadante foi separado do K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e outros sólidos. O TFA (7 mL, 90 mmol, 20,0 eq.) foi adicionado ao sobrenadante e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi então concentrada para render um resíduo bruto. O resíduo foi dissolvido em 5,0 mL 1:1 AcOH/H<sub>2</sub>O, então em um adicional 2,0 mL de AcOH, filtrado e purificado por HPLC preparativo para render o composto título como um sal TFA (1,3 g, 97,5% de pureza) MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO, 322,13; encontrado em 322,2.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 9,83 (br.s, 1H); 9,32 (br.s, 1H); 7,46 - 7,39 (m, 2H); 7,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,26 - 7,21 (m, 1H); 6,76 - 6,66 (m, 2H); 5,07 (s, 2H); 3,69 - 3,50 (m, 2H); 3,38 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H); 3,20 - 3,02 (m, 2H); 2,19 (q, *J* = 12,8 Hz, 2H); 2,12 - 2,01 (m, 2H).

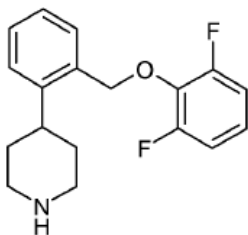
*Síntese de 4-[2-(2,4,6-trifluorofenóximetil)fenil]piperidina como um sal de HCl*

t-butil éster de ácido 4-(2-Metanosulfonilóximetilfenil)piperidina-1-carboxílico (27,0 g, 60,6 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em MeCN (540 mL) e adicionado a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 g, 180 mmol, 3,0 eq.) e 2,4,6-trifluorofenol (13,5 g, 90,9 mmol, 1,5 eq.). A mistura foi vigorosamente agitada a 50°C por 6 horas, removida do calor, e agitada durante a noite. A mistura foi resfriada

em temperatura ambiente, e diluída com EtOAc (700 mL) e água (700 mL). As fases foram separadas, e a camada orgânica foi lavada duas vezes com NaOH de 1,0 M em água (2x400 mL) e NaCl aquoso saturado (1x400 mL), a seguir seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente removido para render *t*-butil éster de ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorofenóximetil)-fenil]piperidina-1-carboxílico bruto (25,0 g). O produto bruto foi combinado com testes de pequena escala por um total de 30 g, e purificado por cromatografia (0 - 10% EtOAc em hexanos) para render *t*-butil éster de ácido 4-[2-(2,4,6,-trifluorofenóximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico (22,0 g).

O *t*-butil éster (22,0 g, 31,3 mmol, 1,0 eq.) foi combinado com HCl 1,25M em EtOH (250 mL, 310 mmol, 10,0 eq.). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 8 horas, a seguir armazenada a -10°C por aproximadamente 48 horas. A maioria do solvente foi removido por evaporação rotatória. À pasta grossa resultante foi adicionada EtOAc (80 mL), seguido por agitação em temperatura ambiente por 2 horas. A primeira colheita foi isolada por filtração, e o bolo de filtrado foi lavado com EtOAc (20 mL) e seco para render o composto título como um sal de hidrocloreto sólido branco (8,5 g, > 99% de pureza). O HPLC do filtrado mostra ~25% de área de produto. Para a segunda colheita, o solvente foi removido por evaporação rotatória e o sólido resultante (~10 g) foi transformado em pasta em EtOAc (40 mL), primeiro em temperatura ambiente, a seguir em 60°C, e novamente em temperatura ambiente para render o composto título como um sal de hidrocloreto (1,7 g, > 99% de pureza).

## EXEMPLO 2

4-[2-(2,6-Difluorofenóximetil)fenil]piperidona

5

*t*-Butil éster de ácido 4-[2-tolueno-4-sulfonilóximetil)fenil]piperidina-1-carboxílico (225 mg, 505  $\mu$ mol, 1,0 eq.) foi dissolvido em MeCN (5,0 mL, 97 mmol) e adicionado a  $K_2CO_3$  (210 mg, 1,5 mmol, 3,0 eq.) e 2,6-difluorofenol (98 mg, 760  $\mu$ mol, 1,5 eq.). A mistura foi agitada a 50°C durante a noite, a seguir resfriada à temperatura ambiente. O sobrenadante foi separado do  $K_2CO_3$  e outros sólidos.

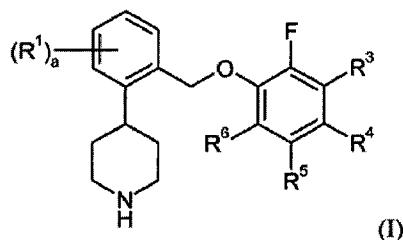
15 O TFA (800  $\mu$ L, 10 mmol, 20,0 eq.) foi adicionado ao sobrenadante e à mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi então concentrada para render um resíduo bruto. O resíduo foi dissolvido em 1,5 mL 1:1 AcOH/ $H_2O$ , a seguir em um adicional 0,3 mL de AcOH, 20 filtrado e purificado por preparativo HPLC para render o composto título como um sal de TFA (115 mg, 95% de pureza). MS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> exigindo  $C_{18}H_{19}F_2NO$ , 304,14; encontrou 304,2.

Enquanto a presente invenção tem sido descrita com referência aos aspectos específicos ou modalidades dos mesmos, será compreendido por aqueles ordinariamente hábeis na técnica que várias mudanças podem ser feitas ou equivalentes podem ser substituídos sem sair do verdadeiro conceito inventivo e escopo da invenção. Adicionalmente, pela extensão permitida pelos estatutos de patentes e 25 30 regulações aplicáveis, todas publicações, patentes e

pedidos de patentes mencionados aqui são incorporados por referência em sua totalidade à mesma extensão como se cada documento tivesse sido individualmente incorporado aqui por referência.

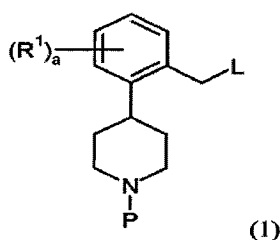
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação um composto de fórmula 1:

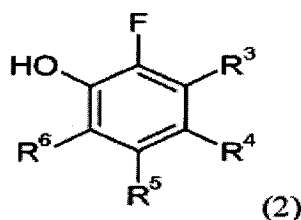


ou um sal do mesmo, em que : a é 0, 1, 2, 3, ou 4; cada R<sup>1</sup> é independentemente halo ou trifluorometil; R<sup>3</sup> é hidrogênio, halo, ou -C<sub>1-6</sub>alquil; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, e R<sup>6</sup> são independentemente hidrogênio ou halo; caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

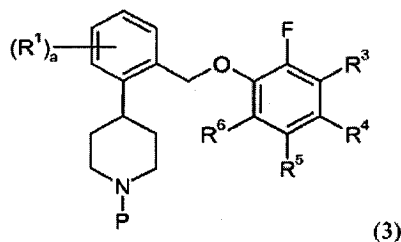
(a) reagindo um composto de fórmula 1:



ou um sal do mesmo, com um composto de fórmula 2:



na presença de uma base, para fornecer um composto de fórmula 3:



ou um sal do mesmo, onde L é um grupo de saída e P é um grupo amino protetor; e

30 (b) removendo o grupo amino protetor, P, do composto

de fórmula 3 ou um sal do mesmo, para fornecer um composto de fórmula I ou um sal do mesmo.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a é 0, R<sup>3</sup> e R<sup>5</sup> são hidrogênio, e R<sup>4</sup> e R<sup>6</sup> são fluoro.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L é selecionado dos grupos de halogênio, grupos éster sulfônico, e grupos acilóxi.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que L é um grupo éster sulfônico tendo a fórmula -OS(O<sub>2</sub>-R, R é -C<sub>1-4</sub>alquil ou fenil, e o grupo fenil é substituído opcionalmente com -C<sub>1-4</sub>alquil, halo ou nitro.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que L é -OS(O<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub> ou -OS(O<sub>2</sub>)-4-metilfenil.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que P é selecionado de t-butóxicarbonil, tritil, benzóxicarbonil, fluorenilmetóxicarbonil, formil, trimetilsilil, e butildimetilsilil.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que P é t-butóxicarbonil.

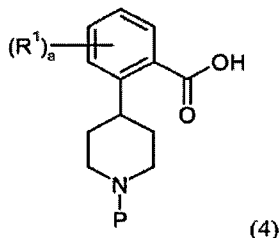
8. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a base na etapa (a) é um carbonato de metal alcalino.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o carbonato de metal alcalino é carbonato de potássio.

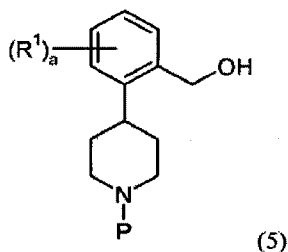
10. Processo, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula 1, ou um sal do mesmo, é preparado por um processo compreendendo as etapas de:

(a') reagir um composto de fórmula 4:



ou um sal do mesmo, com um agente de redução para fornecer um composto de fórmula 5:



15 ou um sal do mesmo; e

(b') converter o grupo hidroxila do composto de fórmula 5 ou de um sal do mesmo, em um grupo de saída, L, para fornecer um composto de fórmula 1 ou de um sal do mesmo.

20 11. Processo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a é 0.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que L é selecionado dos grupos halogênio, grupos éster sulfônico, e grupos acilóxi.

25 13. Processo, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que L é um grupo éster sulfônico tendo a fórmula  $-OS(O_2)-R$ , onde R é  $-C_{1-4}$ alquil ou fenil, e o grupo fenil é substituído opcionalmente com  $-C_{1-4}$ alquil, halo ou nitro.

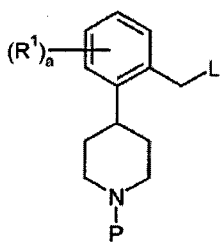
30 14. Processo, de acordo com a reivindicação 13,

caracterizado pelo fato de que L é  $-\text{OS}(\text{O}_2)-\text{CH}_3$  ou  $-\text{OS}(\text{O}_2)-4$ -metilfenil.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o agente de redução é o complexo borano dimetil sulfeto ou complexo borano tetrahidrofurano.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o cloreto de *p*-toluenesulfonil ou anidrido metanosulfônico é usado na etapa (b').

17. Composto caracterizado pelo fato de que é de fórmula 1:



15

20

ou um sal do mesmo, em que: L é bromo, iodo, ou  $-\text{OS}(\text{O}_2)-\text{R}$ , onde R é  $-\text{C}_{1-4}$ alquil ou fenil, e o fenil é substituído opcionalmente com  $-\text{C}_{1-4}$ alquil, halo ou nitro; a é 0, 1, 2, 3, ou 4; cada  $\text{R}^1$  é independentemente halo ou trifluorometil; e P é um grupo amino protetor.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que L é  $-\text{OS}(\text{O}_2)-\text{R}$  e R é metil ou 4-metil-fenil; a é 0; e P é *t*-butóxicarbonil.