



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

(11) PI 0806411-3 B1



(22) Data do Depósito: 22/01/2008

(45) Data de Concessão: 13/10/2020

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO E COMPOSTOS

(51) Int.Cl.: C07D 215/26.

(30) Prioridade Unionista: 30/01/2007 EP 07001950.0.

(73) Titular(es): CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

(72) Inventor(es): FAUSTO PIVETTI; MAURIZIO DELCANALE; MONICA BOCCHI.

(86) Pedido PCT: PCT IB2008000134 de 22/01/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/093188 de 07/08/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/07/2009

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 8-hydroxy-5-((1 R)-1-hydroxy-2(((1 R)-2-(4-methoxyphenyl)-1 -methylethyl)amino)ethyl)-2(1 H)-quinolinone monohydrochloride. Esta invenção relaciona-se a um processo para a preparação de 8-hydroxy-5-((1 R)-1-hydroxy-2(((1 R)-2-(4-methoxyphenyl)- 1 -methylethyl) amino) ethyl)-2(1H)-quinolinone monohydrochloride. Substâncias intermediárias do processo são também divulgadas neste relatório.

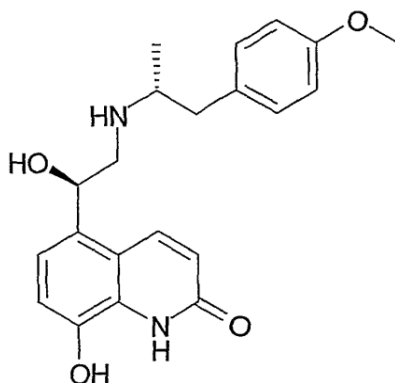
PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO E COMPOSTOS CAMPO DA PRESENTE INVENÇÃO

[001]. A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de mono-hidrocloreto de 8-hidróxi-5-[(1R)-1-hidróxi-2[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona. Também são revelados compostos intermediários úteis no processo de obtenção desse composto.

ANTECEDENTES DA PRESENTE INVENÇÃO

[002]. O mono-hidrocloreto de 8-hidróxi-5-[(1R)-1-hidróxi-2[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-2(1H)-quinolinona (I) é conhecido a partir da patente europeia EP 0 147 71, em nome de Tanabe, como broncodilatador dotado de potente ação estimulante do receptor adrenérgico beta-2.

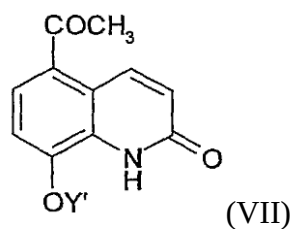
[003]. Esse composto, também definido como hidrocloreto de 8-hidróxi-5-{(1R)-1-hidróxi-2-{N-[(1R)-2-(p-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil} carboestirila e referido como TA 2005, será doravante também identificado, por questão de conveniência, com o código CHF4226.



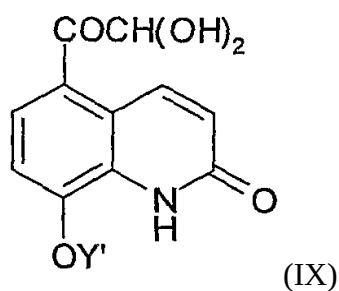
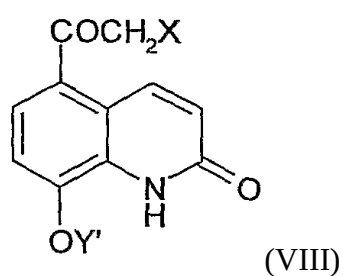
(I)

[004]. EP 0147719 revela um processo para a preparação de TA2005, incluindo em seu escopo todos os quatro isômeros ópticos e suas misturas.

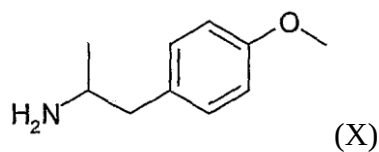
[005]. O processo consiste na halogenação ou oxidação de um composto de fórmula (VII):



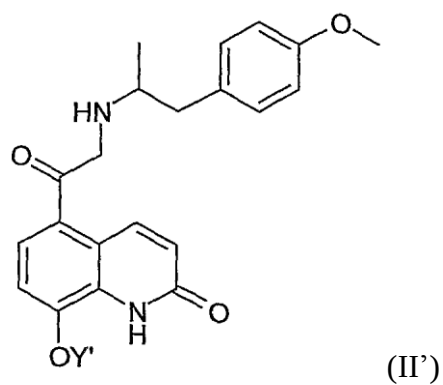
para obter, respectivamente, um composto de fórmula (VIII) ou (IX), em que X é um átomo de halogênio e Y'O- é a hidroxila ou uma hidroxila protegida convencionalmente,

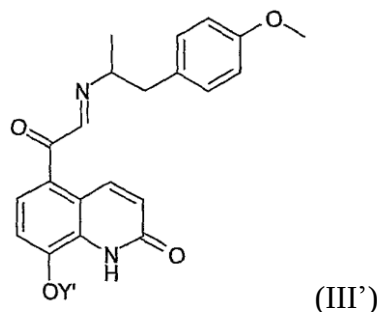


que, por reação com N-(2-(p-metoxifenil)-1-metiletil)-amina de fórmula (X)

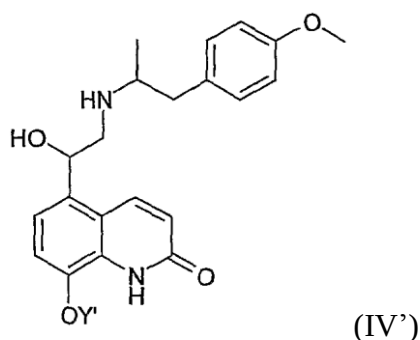


produz um composto de fórmula (II') ou (III'):





que é reduzido através da reação com um agente redutor para produzir o composto (IV').



[006]. O composto (IV') é obtido na forma de uma mistura de dois estereoisômeros – isto é, isômeros α ou β , constituídos por uma mistura de seus isômeros (R),(R) e (S),(S) ou uma mistura de seus isômeros (R),(S) e (S),(R) –, que devem ser separados em cada um dos isômeros ópticos do composto (IV) através de um método longo e demorado.

[007]. O composto (I) é obtido em seguida pela remoção do grupo protetor através da hidrogenação catalítica do composto (IV').

[008]. O processo para a preparação de (I) segundo EP 0147719 apresenta alguns problemas e desvantagens.

[009]. Por exemplo, o composto (X), considerado psicoestimulante e alucinógeno, é classificado em muitos países entre as substâncias psicotrópicas, sendo seu preparo e utilização, por conseguinte, regulamentados por normas altamente restritivas, o que dificulta seu emprego sem autorizações específicas.

[0010]. Ademais, seu preparo, revelado na página 16, preparação 3, de EP 0147719, exige reagentes de difícil preparação, tais como o α -metil- α -nitro-p-metoxiestireno e o ácido (S)-1-(2-naftilsulfonyl) pirrolidino-2-carboxílico.

[0011]. Além disso, o processo para sua resolução, através de cristalização fracionada, parece bastante difícil, especialmente devido à utilização de muitos solventes ou misturas de solventes, como metanol ou acetato de etila e isopropanol, e agentes resolventes incomuns e caros, como o ácido (S)-1-(2-naftilsulfonil) pirrolidino-2-carboxílico. Além do mais, o rendimento descrito, após a cristalização, é muito baixo, de cerca de 35%.

[0012]. Ademais, a síntese do composto (I) segundo EP 0147719 exige duas etapas de hidrogenação, ambas realizadas sob condições de hidrogenação catalítica com Pd/C para obter (X) a partir de seu precursor, α -metil- α -nitro-p-metoxiestireno, e para desproteger o grupo fenólico durante a conversão de (IV') para (I).

[0013]. Assim sendo, faz-se necessário desenvolver um processo para a preparação de CHF4226 que não apresente todas as mencionadas desvantagens do estado da técnica e, em particular, faz-se necessário desenvolver um processo que leve ao composto CHF4226 desejado com configuração (R),(R).

[0014]. A presente invenção relaciona-se a um processo mais conveniente e eficiente para a preparação de isômeros opticamente puros de (I), como alternativa ao processo revelado em EP 0147719.

[0015]. Este método é particularmente vantajoso em comparação aos métodos conhecidos porque utiliza precursores opticamente puros prontamente disponíveis através de resolução simples e redução assimétrica, e leva imediatamente à configuração correta (R),(R) do composto (I), resultando em um procedimento mais simples e com maior rendimento.

RESUMO DA PRESENTE INVENÇÃO

[0016]. A presente invenção provê um processo mais conveniente para o preparo de CHF4226, alternativo ao processo revelado em EP 0147719 e com uma metodologia mais simples, compreendendo as seguintes etapas, segundo o esquema 1:

(a) reação de um composto de fórmula (XII), em que X é um átomo de halogênio selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo e iodo e R é um grupo protetor da hidroxila, com um composto de fórmula (X'), em que R' é um grupo aminoprotetor, para obter um composto de fórmula (XIII);

(b) redução do referido composto para obter um composto de fórmula (XIV), já com a configuração correta (R),(R);

(c) desproteção do composto (XIV), obtendo-se assim o composto (I).

[0017]. A diastereosseletividade (R),(R) do composto (XIV) é de, no mínimo, 60%; preferivelmente de, no mínimo, 80%; mais preferivelmente ainda de, no mínimo, 90%; sendo o grau mais preferível de todos de, no mínimo, 95%.

[0018]. Preferivelmente, a diastereosseletividade (R),(R) é ainda mais intensificada pela recristalização dos compostos (I) e (XIV), mais preferivelmente pela recristalização do composto (XIV).

[0019]. Preferivelmente, o grupo R protetor da hidroxila é um alquil inferior fenil substituído ou não substituído selecionado a partir do grupo que consiste em benzil, p-metoxibenzil, 3,4-dimetoxibenzil, p- ou o-nitrobenzil, benziloxicarbonil e p-metoxibenziloxicarbonil. Preferivelmente, o grupo aminoprotetor R' é um alquil inferior fenil substituído ou não substituído selecionado a partir do grupo que consiste em benzil, p-metoxibenzil, p-fluorobenzil, p-clorobenzil, p-bromobenzil, difenilmetil e naftilmetil.

[0020]. Mais preferivelmente, $R=R'$ e, ainda mais preferivelmente, R e R' são grupos benzila.

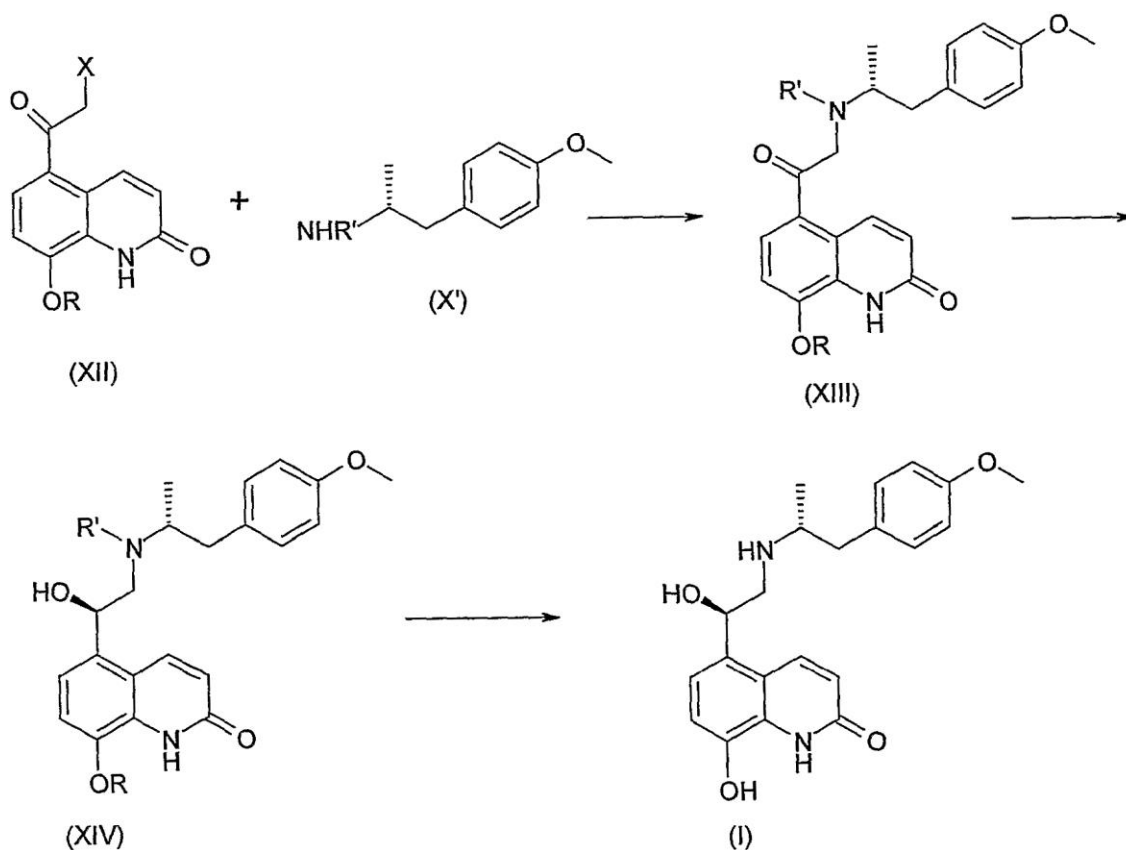
[0021]. Em uma modalidade preferencial, os grupos protetores R e R' são removidos simultaneamente. Em uma modalidade mais preferencial, a desproteção é uma desbenzilação catalítica.

[0022]. A presente invenção é direcionada ainda aos compostos (XIII) e (XIV), que foram obtidos como compostos intermediários estáveis da

reação acima descrita.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA PRESENTE INVENÇÃO:

[0023]. A presente invenção provê um processo para o preparo de CHF4226, compreendendo as seguintes etapas:



Esquema 1

(a) reação de um composto de fórmula (XII), em que R é um grupo protetor da hidroxila, com um composto de fórmula (X'), em que X é um átomo de halogênio selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo e iodo e R' é um grupo aminoprotetor, para obter um composto de fórmula (XIII);

(b) redução do referido composto para obter um composto de fórmula (XIV), já com a configuração correta (R),(R);

(c) desproteção do composto (XIV), obtendo-se assim o composto (I).

[0024]. A diastereosseletividade (R),(R) do composto (XIV) é de, no mínimo, 60%; preferivelmente de, no mínimo, 80%; mais preferivelmente

ainda de, no mínimo, 90%; sendo o grau mais preferível de todos de, no mínimo, 95%.

[0025]. Preferivelmente, a diastereosseletividade (R),(R) é ainda mais intensificada pela recristalização dos compostos (II) e (XIV), mais preferivelmente pela recristalização do composto (XIV) utilizando métodos conhecidos.

[0026]. “Grupo protetor” significa um grupo que protege um ou mais grupos funcionais de um composto, dando origem a um derivado protegido do composto especificado. Entre os grupos funcionais que podem ser protegidos mencionam-se, a título de exemplo, os grupos amina, grupos hidroxila e correlatos.

[0027]. Os grupos protetores são bem conhecidos, encontrando-se descritos, por exemplo, em T. W. Greene e G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (Grupos Protetores na Síntese Orgânica), Terceira Edição, Wiley, Nova York, 1999, e nas referências ali citadas.

[0028]. O termo “grupo aminoprotetor” significa um grupo protetor adequado à prevenção de reações indesejáveis em um grupo amina. Mencionam-se alguns grupos aminoprotetores representativos, dentre outros existentes: o terc-butoxicarbonil (BOC), tritil (Tr), benziloxicarbonil (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc), formil, trimetilsilil (TMS), terc-butildimetilsilil (TBS), benzil, p-metoxibenzil, p-fluorobenzil, p-clorobenzil, p-bromobenzil, difenilmetil, naftilmetil e semelhantes.

[0029]. O termo “grupo protetor da hidroxila” significa um grupo protetor adequado à prevenção de reações indesejáveis em um grupo hidroxila. Mencionam-se alguns grupos protetores da hidroxila representativos, dentre outros existentes: os grupos silila, incluindo os grupos tri(1-6C)alquil-silil como trimetilsilil (TMS), trietilsilil (TES), terc-butildimetilsilil (TBS) e semelhantes; ésteres (grupos acila), incluindo os grupos (1-6C)alcanoíla como formil, acetil e semelhantes; grupos arilmetila como benzil (Bn), p-metoxibenzil (PMB), 9-fluorenilmetil (Fm), difenilmetil (benzidril, DPM) e

semelhantes.

[0030]. Na presente invenção, R é preferivelmente um alquil inferior fenil substituído ou não substituído selecionado a partir do grupo que consiste em benzil, p-metoxibenzil, 3,4-dimetoxibenzil, p- ou o-nitrobenzil, benziloxycarbonil e p-metoxibenziloxycarbonil, e R' é um alquil inferior fenil substituído ou não substituído selecionado a partir do grupo que consiste preferencialmente em benzil, p-metoxibenzil, p-fluorobenzil, p-clorobenzil, p-bromobenzil, difenilmetil e naftilmetil.

[0031]. Mais preferivelmente, $R=R'$ e, ainda mais preferivelmente, R e R' são grupos benzila.

[0032]. Em uma modalidade preferencial, os grupos protetores R e R' são removidos simultaneamente. Em uma modalidade mais preferencial, a desproteção é uma desbenzilação catalítica.

[0033]. Em particular, um composto de fórmula (XII) é posto para reagir com um composto opticamente puro de fórmula (X') para obter um composto intermediário opticamente puro (XIII).

[0034]. O composto de fórmula (XII) pode ser obtido através de qualquer método conhecido. Por exemplo, pode-se obtê-lo a partir do composto de fórmula (VII) por meio de diversos procedimentos de halogenação, conforme descritos no exemplo 13 de EP 0147719.

[0035]. O composto opticamente puro (X') é obtido através da resolução do composto racêmico com ácido (L)- ou (D)-mandélico na presença de um solvente alcoólico como metanol (MeOH), utilizando uma modificação conhecida e adequada do método descrito por Kraft, et al. Reec. Trav. Chim. Pays-Bas 85,607 (1966).

[0036]. A reação de (XII) e (X') é realizada em um solvente (ou mistura de solventes) adequado, como diclorometano ou sua mistura com dimetilformamida, e um agente alcalino adequado como hidrogenocarbonato (bicarbonato) de sódio.

[0037]. O composto (XIII) contém um grupo aminoprotetor e um

grupo protetor da hidroxila do tipo acima descrito.

[0038]. Um composto estável (XIII) pode ser isolado como sal, preferivelmente como o sal hidrocloreto.

[0039]. A redução do composto intermediário (XIII) pode ser efetuada com um agente redutor adequado (como boro-hidreto de lítio, cianoboro-hidreto de sódio, monoacetoxiboro-hidreto de sódio, complexos borano e, preferivelmente, boro-hidreto de sódio) em um solvente (como metanol, etanol, 2-propanol, tetraidrofurano, éter, diglima, diclorometano, e suas misturas). Preferivelmente, são utilizados metanol e diclorometano para obter o composto de fórmula (XIV) com a necessária configuração absoluta (R),(R) e boa diastereosseletividade.

[0040]. O composto de fórmula (XIV) pode ser isolado como base livre ou, alternativamente, como sal cristalino formado através de reação com um ácido adequado, como ácido tartárico, ácido mandélico e, preferivelmente, ácido hidrocloreto, utilizando-se diversos solventes, como metanol, etanol, 2-propanol, água, acetona, tetraidrofurano, diclorometano e suas misturas.

[0041]. A pureza diastereomérica (R),(R) do composto (XIV) é de no mínimo 60%, preferivelmente de no mínimo 80%, mais preferivelmente ainda de no mínimo 90%, sendo o grau mais preferível de todos de no mínimo 95%.

[0042]. A desproteção do composto (XIV) para produzir o composto (I) é realizada com um solvente, na presença de um catalisador. Preferivelmente, o solvente é metanol, etanol, 2-propanol, água, tetraidrofurano, ou suas misturas e, preferivelmente, etanol, a uma temperatura de 0 a 100°C e, mais preferivelmente, de 10 a 30°C. Preferivelmente, o catalisador é selecionado a partir do grupo que consiste em paládio-BaCO₃, negro de paládio e, ainda mais preferivelmente, paládio-carvão.

[0043]. O composto (I) é obtido com uma pureza diastereoisomérica (R),(R) de no mínimo 60%, preferivelmente de no mínimo 80%, mais

preferivelmente ainda de no mínimo 90%, sendo o grau mais preferível de todos de no mínimo 95%.

[0044]. A pureza diastereoisomérica (R),(R) do composto (XIV) pode ser ainda mais intensificada pela recristalização ou suspensão do composto (XIV) ou, preferivelmente seu sal, mais preferivelmente, seu sal hidrocloreto, em um solvente, como metanol, etanol, 2-propanol, água, acetona, tetraidrofurano, diclorometano e suas misturas.

[0045]. A pureza diastereoisomérica (R),(R) do composto (I) pode também ser intensificada pela recristalização do composto (I), por exemplo através do método descrito na publicação WO 2005/089760.

[0046]. Segundo uma modalidade preferencial, o composto (XIII) contém R', que é um grupo benzila.

[0047]. Esse processo é vantajoso em comparação ao processo descrito em EP 0147719, em que o composto intermediário (V), com a indesejada configuração absoluta (S,R), é formado precocemente e requer posterior inversão, tornando o processo mais demorado.

[0048]. A desproteção do grupo amina é, muitas vezes, uma reação bastante lenta, que exige catalisadores específicos ou condições particulares de reação (isto é, paládio-carvão não-reduzido, altas temperaturas e alta pressão de hidrogênio), segundo T. W. Greene e G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* **Erro! Indicador não definido.**, Terceira Edição, Wiley, Nova York, 1999, e referências ali citadas. Condições drásticas de reação poderiam causar a super-redução do composto (I), dando origem a impurezas.

[0049]. Na presente invenção, a presença no composto (XIV) de um grupo hidroxila vicinal favorece a reação de N-desproteção, que é obtida de maneira bastante precisa e sob condições suaves, prevenindo assim a formação de impurezas super-reduzidas.

[0050]. Ademais, em uma modalidade preferencial, uma vez que a porção N-benzil do 4-metóxi- α -metil-N-(benzil)-benzenoetanamina(L)-(+)-

mandelato é mantida durante a síntese, a etapa final de hidrogenação catalítica permite desproteger simultaneamente os grupos amina e hidroxila, levando ao composto (I).

[0051]. Segundo a modalidade mais preferencial de todas, $R=R'$ =benzil, e R e R' são removidos simultaneamente através de uma reação de desbenzilação.

[0052]. A presente invenção será ilustrada mais detalhadamente abaixo, nos exemplos que se seguem.

EXEMPLO 1

Síntese de hidrocloreto de 5-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-(fenilmetil)amino]acetil]-8-(fenilmetóxi)-(1H)-quinolin-2-ona (XIII), em que R e R'= benzil

[0053]. 5-(alfa-bromo)acetil-8-benzilóxi-2(1H)-quinolinona (XII) (20 g, 0,053 mol) e (R)-4-metóxi- α -metil-N-(benzil)-benzenoetanamina (X') (20,6g, 0,08 mol) são suspensos em diclorometano (250 ml) e dimetilformamida (50 ml). Adiciona-se hidrogênio carbonato de sódio (17 g) e a mistura é refluída de um dia para o outro. Os sais inorgânicos são filtrados, e em seguida a solução é concentrada, diluída com clorofórmio (800 ml) e lavada com cloreto de hidrogênio aquoso ca. 10% p/p (2*250 ml). A fase orgânica é lavada com solução salina saturada (300 ml), seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em um evaporador rotativo. O resíduo oleoso recebe adição de acetona (100 ml) e é agitado a $T=5^\circ\text{C}$: o excesso de (R)-4-metóxi- α -metil-N-(benzil)-benzenoetanamina, como sal hidrocloreto, é cristalizado a partir da mistura e filtrado, lavando-se com acetona. A solução filtrada é concentrada e o resíduo é suspenso em acetato de etila, filtrado e seco, produzindo (XIII) (28,0 g, rendimento de 91%) como sal hidrocloreto.

[0054]. Mono-hidrocloreto de (XIII) (8,8 g) é suspenso em acetato de etila (160 ml) e aquecido a $78-80^\circ\text{C}$; adiciona-se lentamente etanol (50 ml) à mistura refluxente até que a dissolução esteja completa. A solução é resfriada a 5°C e mantida sob refrigeração por 60 h: o produto cristalizado é

filtrado, lavado com acetato de etila (50 ml) e éter de petróleo (50 ml), e em seguida seco sob vácuo a $T=50^{\circ}\text{C}$. O mono-hidrocloreto de (XIII) cristalizado é recuperado como pó amarelo pálido.

EXEMPLO 2

Síntese de [5-[(1R)-1-hidróxi-2-[[[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil](fenilmetil)amino]etil]-8-fenilmetóxi)-2(1H)-quinolinona] (XIV), em que R e R' = benzil

[0055]. Mono-hidrocloreto de (XIII) (5,0 g, 8,6 mmol) é dissolvido em uma mistura de diclorometano (100 ml) e metanol (50 ml), e em seguida a solução é resfriada a $T = -60^{\circ}\text{C}$. Adiciona-se boro-hidreto de sódio (2,0g, 52 mmol) em porções, sob atmosfera de nitrogênio, mantendo-se $T < -40^{\circ}\text{C}$ e agitando-se a mistura por 30 min., e em seguida eleva-se T a -10°C e adiciona-se água (500 ml), mantendo $T < 10^{\circ}\text{C}$. A fase aquosa é separada e extraída com clorofórmio adicional (100 ml), as fases orgânicas são misturadas e lavadas com cloreto de hidrogênio aquoso ca. 10% p/p (500 ml), e em seguida secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em um evaporador rotativo. À solução residual (ca. 30 ml), adiciona-se acetato de etila (100 ml) e a solução é concentrada novamente, e em seguida adiciona-se acetato de etila (50 ml), causando a cristalização do composto (XIV) não refinado como sal hidrocloreto. A suspensão é mantida sob refrigeração ($T=5^{\circ}\text{C}$) de um dia para o outro e em seguida filtrada, e o produto sólido é seco sob vácuo a $T=50^{\circ}\text{C}$ (4,3 g, rendimento de 86%). A pureza diastereoisomérica (R),(R)/[(R),(R)+(S),(R)] é determinada como sendo 90%.

[0056]. 2 g de mono-hidrocloreto de (XIV) não refinado são suspensos em acetona (80 ml) e aquecidos a $T=58-80^{\circ}\text{C}$, e se adiciona água (16 ml) até que a dissolução esteja completa. A solução é resfriada a 5°C e mantida sob refrigeração de um dia para o outro; o mono-hidrocloreto de (XIV) cristalizado é filtrado e seco sob vácuo a $T=50^{\circ}\text{C}$. O composto (XIV) cristalizado é recuperado como sólido branco. A pureza diastereoisomérica

é determinada como sendo 99%.

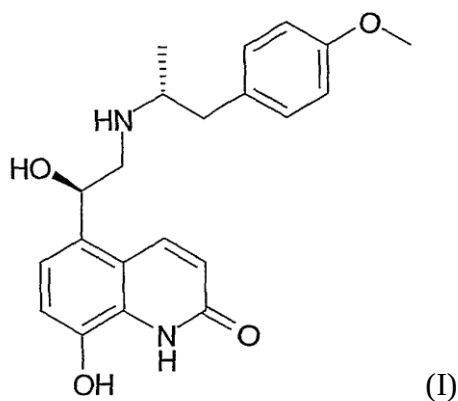
EXEMPLO 3

Síntese de hidrocloreto de 8-hidróxi-5-[(1R)-1-hidróxi-2-[(1R)-2(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino}etil]-2(1H)-quinolinona (I), em que R e R' = benzil

[0057]. Hidrocloreto de [5-[(1R)-1-hidróxi-2-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]- (fenilmetil)-amino]etil]-8-fenilmetóxi)-2(1H)-quinolinona (XIV) (600 mg, 1,0 mmol) é suspenso em etanol (10 ml) e água (0,5 ml) em uma bomba Parr). Adiciona-se Pd/C5% (100 mg, 50% de umidade) e a mistura é hidrogenada a T=20°C por 1,5 h. A mistura é filtrada através de uma placa de diatomita, sendo lavada com etanol (10 ml), e a solução filtrada é concentrada em um evaporador rotativo. Na solução residual (ca. 5 ml) morna (T=40°C), goteja-se lentamente di-isopropil-éter (5 ml), causando a precipitação do composto (I), que é filtrado e seco sob vácuo a T=50°C. O composto (I) é recuperado como pó branco.

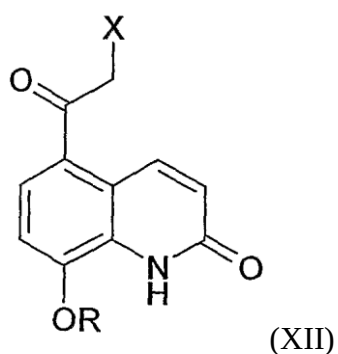
REIVINDICAÇÕES

1. PROCESSO PARA O PREPARO DE UM COMPOSTO de fórmula

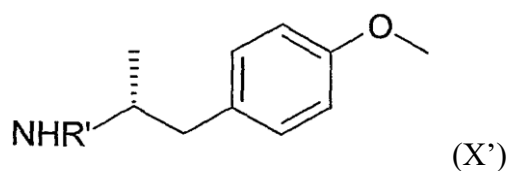


ou um de seus sais, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

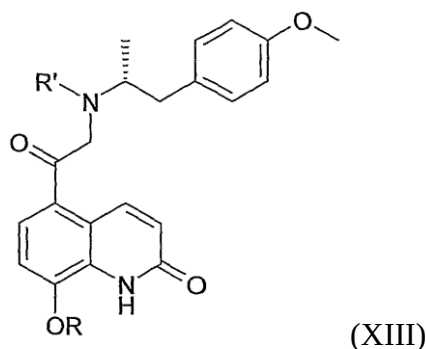
(a) reação de um composto de fórmula



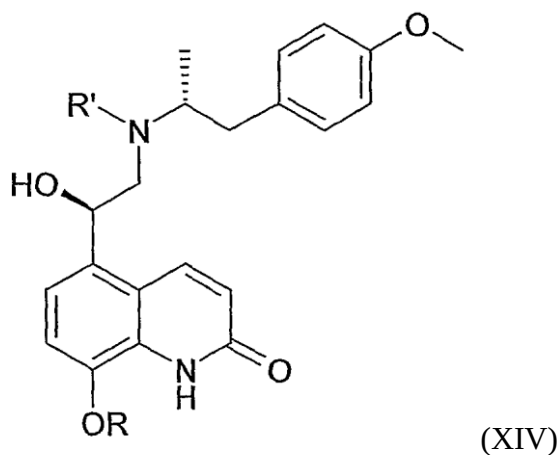
em que X é um átomo de halogênio selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo e iodo e R é um grupo protetor da hidroxila, com um composto de fórmula



em que R' é um grupo aminoprotetor, para obter um composto de fórmula



(b) redução do referido composto para obter um composto de fórmula



(c) desproteção do composto (XIV), obtendo-se assim o composto (I).

2. PROCESSO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a diastereosseletividade (R),(R) do composto (I) ser de, no mínimo, 60%; preferivelmente de, no mínimo, 80%; mais preferivelmente ainda de, no mínimo, 90%; sendo o grau mais preferível de todos de, no mínimo, 95%.

3. PROCESSO de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a diastereosseletividade (R),(R) do composto (XIV) ser de, no mínimo, 60%; preferivelmente de, no mínimo, 80%; mais preferivelmente ainda de, no mínimo, 90%; sendo o grau mais preferível de todos de, no mínimo, 95%.

4. PROCESSO de acordo com as reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa de recristalização após a etapa (b).

5. PROCESSO de acordo com as reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa de recristalização após a etapa (c).

6. PROCESSO de acordo com as reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R é um alquil inferior fenil substituído ou não substituído selecionado a partir do grupo que consiste em benzil, p-metoxibenzil, 3,4-dimetoxibenzil, p- ou o-nitrobenzil, benziloxicarbonil e p-metoxibenziloxicarbonil.

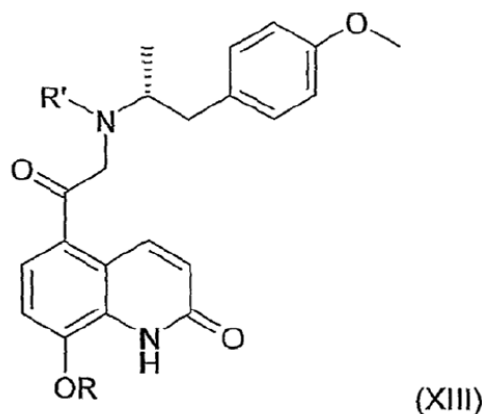
7. PROCESSO de acordo com as reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que por R' é um alquil inferior fenil substituído ou não substituído selecionado a partir do grupo que consiste em benzil, p-metoxibenzil, p-fluorobenzil, p-clorobenzil, p-bromobenzil, difenilmetil e naftilmetil.

8. PROCESSO de acordo com as reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que $R=R'$.

9. PROCESSO de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que $R=R'$ =benzil.

10. PROCESSO de acordo com as reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que os grupos protetores R e R' serem removidos simultaneamente.

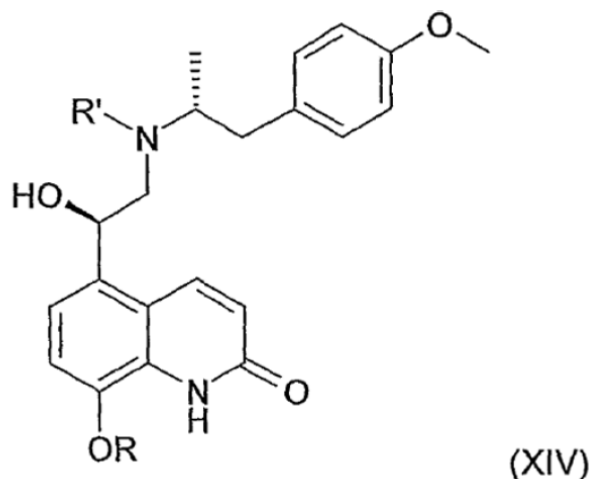
11. COMPOSTO de fórmula (XIII)



para uso como intermediário no processo conforme definido pela

reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que por R ser um grupo protetor da hidroxila e R' é um alquil inferior fenil substituído ou não substituído selecionado a partir do grupo que consiste em benzil, p-metoxibenzil, p-fluorobenzil, p-clorobenzil, p-bromobenzil, difenilmetil e naftilmetil.

12. COMPOSTO de fórmula (XIV)



para uso como intermediário no processo conforme definido pela reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R ser um grupo protetor da hidroxila e R' é um alquil inferior fenil substituído ou não substituído selecionado a partir do grupo que consiste em benzil, p-metoxibenzil, p-fluorobenzil, p-clorobenzil, p-bromobenzil, difenilmetil e naftilmetil.

13. COMPOSTO conforme definido pela reivindicação 11 ou 12, caracterizado pelo fato de que R é um alquil inferior fenil substituído ou não substituído selecionado a partir do grupo que consiste em benzil, p-metoxibenzil, 3,4-dimetoxibenzil, p- ou o-nitrobenzil, benziloxicarbonil e p-metoxibenziloxicarbonil.

14. COMPOSTO de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R=R'=benzil.