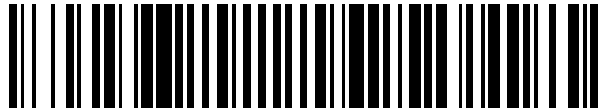


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 224**

51 Int. Cl.:

C07D 211/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2009 E 09752687 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2358674**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos de 4-[2-(2-
fluorofenoximetil)fenil]piperidina**

30 Prioridad:

14.11.2008 US 114541 P

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

17.04.2013

73 Titular/es:

**THERAVANCE, INC. (100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**STANGELAND, ERIC L. y
RAPTA, MIROSLAV**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 401 224 T3

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

DESCRIPCION

Procedimiento para la preparación de compuestos de 4-[2-(2- fluorofenoximetil)fenil]piperidina

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procedimientos y productos intermedios para la preparación de compuestos de 4-[2-(2-fluorofenoximetil)fenil]piperidina que tienen una actividad de escrotonina (5-HT) y son inhibidores de la reabsorción de la norepinefrina (NE).

ACTUAL ESTADO DE LA TECNICA

10 El dolor es una sensación desagradable y una experiencia emocional asociada con una actual o potencial lesión en un tejido, o descrita en términos de dicha lesión (International Association for the Study of Pain (IASP), Pain Terminology, (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), Terminología del Dolor). El dolor crónico persiste más allá del dolor agudo, o más allá del tiempo esperado para que se cure una lesión (American Pain Society. "Pain Control in the Primary Care Setting" (Sociedad Americana del Dolor "Control del Dolor en el

15 Ambito de la Atención Primaria", 2006: 15). El dolor neuropático es un dolor iniciado o causado por una lesión primaria o una disfunción del sistema nervioso. El dolor neuropático periférico tiene lugar cuando la lesión o la disfunción afecta al sistema nervioso periférico, y el dolor neuropático central cuando la lesión o disfunción afecta el sistema nervioso central (IASP).

20 Varios tipos de agentes terapéuticos se emplean corrientemente para tratar el dolor neuropático incluyendo, por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos, la serotonina y los inhibidores de la reabsorción de la norepinefrina, los ligandos del canal del calcio (por ejemplo, la gabapentina, y la pregabalina), la lidocaína tópica y los agonistas opiáceos (por ejemplo, la morfina, el oxicodone, la metadona, el levorfanol, y el tramadol).

25 Los compuestos de 4-[2-(2-fluorofenoximetil)fenil]piperidina que se describen en la presente inhiben la reabsorción tanto de la serotonina como de la norepinefrina uniendo la serotonina y la norepinefrina a transportadores. Existe una necesidad para disponer de un proceso eficiente de preparación de dichos compuestos.

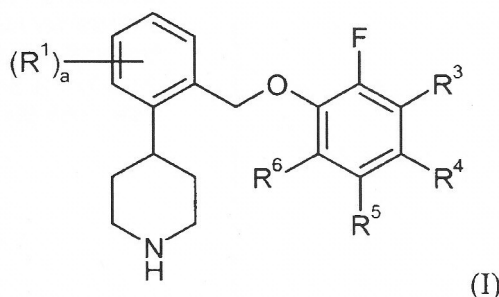
30 La patente WO 2006/097766 describe ciertos arilsulfonil benciléteres como antagonistas de la 5-HT_{2A}. El ejemplo 1 describe la reacción del 2-fluorofenol con el 1-(bromometil)-4-fenilsulfonil)benceno.

RESUMEN DE LA INVENCION

35 La presente invención proporcionan nuevos productos intermedios y procesos para la preparación de compuestos de los cuales se ha descubierto que poseen una actividad inhibidora de la reabsorción de la serotonina y una actividad inhibidora de la reabsorción de la norepinefrina.

Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:

40

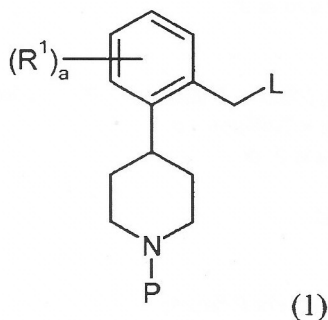


(I)

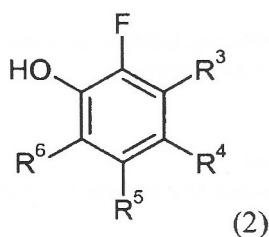
o una sal de la misma, en donde: a es 0, 1, 2, 3, ó 4; cada R^1 es, independientemente entre sí, halo o trifluorometilo; R^3 es hidrógeno, halo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R^4 , R^5 y R^6 son independientemente

45 entre sí, hidrógeno o halo; el procedimiento comprende los pasos de:

(a) reacción de un compuesto de fórmula 1:

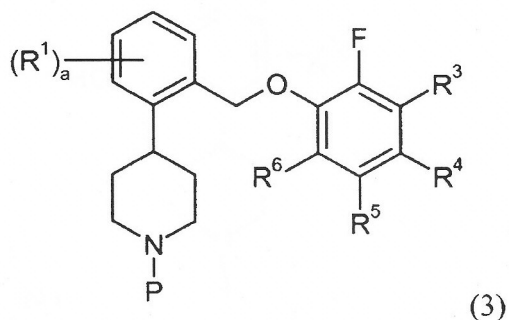


o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula 2:



5

en presencia de una base, para proporcionar un compuesto de fórmula 3:



10

o una sal del mismo, en donde L es un grupo lábil, y P es un grupo protector de amino; y

(b) eliminando el grupo protector de amino P, del compuesto de fórmula 3 ó una sal del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula I ó una sal del mismo.

15

En una versión, el compuesto de fórmula I, es la 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable. En otra versión, el compuesto de fórmula 1 se define como:

(a) R³ y R⁵ son hidrógeno, y:

20

- (i) R⁴ es flúor, R⁶ es flúor y a es 0;
- (ii) R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, a es 1 y R¹ es 4-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometilo, ó 6-fluoro;
- (iii) R⁴ es flúor, R⁶ es flúor, a es 2 y R¹ es 4-5-difluoro, 4,6-difluoro, ó 5,6-difluoro;
- (iv) R⁴ es flúor, R⁶ es cloro, y a es 0;
- (v) R⁴ es cloro, R⁶ es flúor, y a es 0; ó
- (vi) R⁴ es bromo, R⁶ es cloro, y a es 0; ó

25

(b) R³ y R⁴ son hidrógeno, R⁵ es flúor, R⁶ es cloro, y

30

- (i) a es 0;
- (ii) a es 1 y R¹ es 5-fluoro ó 6-fluoro; ó
- (iii) a es 2 y R¹ es 4,6-difluoro; ó

(c) R^4 y R^5 son hidrógeno, R^6 es flúor, y

- (i) R^3 es flúor y a es 0;
- (ii) R^3 es flúor, a es 1 y R^1 es 3-fluoro, 5-fluoro, 5-trifluorometilo, ó 6-fluoro;
- (iii) R^3 es flúor, a es 2 y R^1 es 4,6-difluoro, ó
- (iv) R^3 es cloro o metilo y a es 0; ó

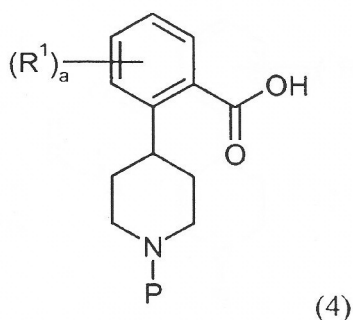
(d) R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno y;

- (i) R^6 es H, y a es 0
- (ii) R^6 es H, a es 1, y R^1 es 5-fluoro ó 6-fluoro
- (iii) R^6 es flúor y a es 0;
- (iv) R^6 es flúor, a es 1 y R^1 es 4-fluoro, 5-fluoro, ó 6-fluoro;
- (v) R^6 es flúor, a es 2 y R^1 es 4-5-difluoro, ó 4,6-difluoro;
- (vi) R^6 es cloro, y a es 0;
- (vii) R^6 es cloro, a es 1, y R^1 es 4-fluoro, 6-fluoro, ó 5-trifluorometilo;
- (viii) R^6 es cloro, a es 2, y R^1 es 4,5-difluoro; ó
- (ix) R^6 es bromo y a es 0;

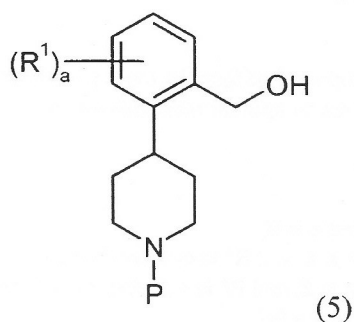
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 1 ó una sal del mismo, el cual procedimiento comprende los pasos de:

(a) reacción de un compuesto de fórmula 4:



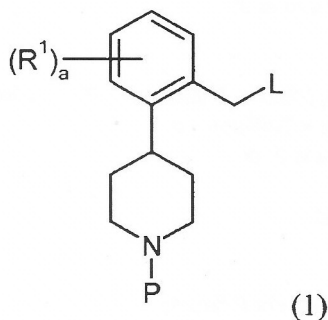
o una sal del mismo, con un agente reductor, para proporcionar un compuesto de fórmula 5:



o una sal del mismo; y

(b) convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 5 ó una sal del mismo, en un grupo lábil, L, para proporcionar un compuesto de fórmula 1 ó una sal del mismo.

Todavía otro aspecto de la invención se refiere a nuevos productos intermedios empleados en los procedimientos de la invención. En uno de dichos aspectos de la invención, los nuevos productos intermedios tienen la fórmula I:

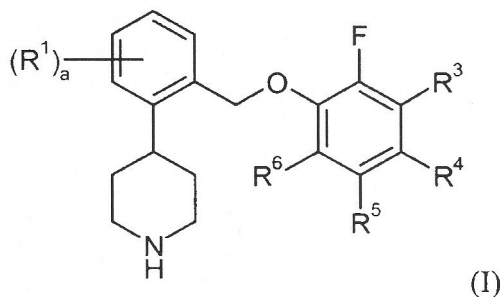


o una sal del mismo, en donde: L es bromo, yodo o $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{-R}$, en donde R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, y el fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo o nitro; a es 0,1, 2, 3, ó 4; cada R^1 independientemente entre sí, halo o trifluorometilo; y P es un grupo protector de amino.

5

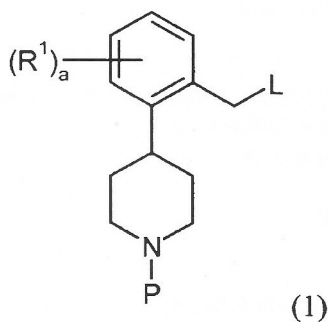
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I:



10

y compuestos de fórmula 1:



15

o una sal del mismo.

El número entero "a" es 0, 1, 2, 3 ó 4. En una versión particular, "a" es 0 (R^1 no existe), 1 ó 2. Cada grupo R^1 es independientemente entre sí, halo o trifluorometilo. El grupo R^3 es hidrógeno, halo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Cada grupo R^4 , R^5 y R^6 es independientemente entre sí, hidrógeno o halo. En una versión particular, a es 0. En otra versión, "a" es 0. R^3 y R^5 son hidrógeno y R^4 y R^6 son flúor.

20

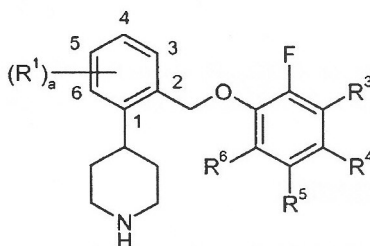
DEFINICIONES

Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos, y procedimientos de la invención, los siguientes términos tiene los siguientes significados a no ser que se indique otra cosa. Además, como se emplea en la presente, las formas singulares "un" "uno" y "el", incluyen las correspondientes formas plurales a no ser que el contexto con el que se emplean indique claramente otra cosa. Los términos "comprender" "incluir" y "tener" se pretende que incluyan y signifiquen que pueden ser elementos adicionales distintos de los elementos relacionados. Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades como por ejemplo el

25

peso molecular, condiciones de reacción, etc., empleados en la presente debe entenderse que están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente", a no ser que se indique otra cosa. En consecuencia, los números que se mencionan en la presente son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas buscadas para ser obtenidas mediante la presente invención. Por lo menos, y no como tentativa para limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al ámbito de las reivindicaciones, cada número debe por lo menos estar obtenido a la luz de los dígitos significativos informados y mediante la aplicación de las ordinarias técnicas de redondeo.

Los compuestos descritos en la presente han sido típicamente nombrados empleando la característica AutoNom del programa MDL® ISIS/Draw comercialmente adquirible (Stmyx, Santa Clara, California). Típicamente los compuestos de fórmula I han sido designados con el nombre de 4-[2-(2-fluorfenoximetil)fenil] piperidinas. La numeración de los compuestos descritos en la presente es como sigue:



Como se utiliza en la presente, la frase "teniendo la fórmula", ó "teniendo la estructura", no se pretende que sea limitante, y se emplea de la misma manera que se emplea corrientemente el término "comprendiendo".

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A no ser que se indique otra cosa, dichos grupos alquilo contienen típicamente desde 1 hasta 10 átomos de carbono e incluyen por ejemplo, el alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, el alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. Grupos alquilo representativos incluyen, a título de ejemplo, el metilo, el etilo, el n-propilo, el isopropilo, el n-butilo, el butilo secundario, el isobutilo, el butilo terciario, el n-pentilo, el n-hexilo, el n-heptilo, el n-octilo, el n-nonilo, el n-decilo, y similares.

Cuando se asigna un número específico de átomos de carbono a un término particular empleado en la presente, el número de átomos de carbono se muestra precediendo a dicho término como subíndice. Por ejemplo el término "C₁₋₆ alquilo" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el cual los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

El término "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se emplea en la presente, la expresión "de fórmula", "teniendo la fórmula" o "teniendo la estructura" no pretende ser limitante y se emplea de la misma manera que se emplea corrientemente la expresión "comprendiendo".

El término "sal" cuando se emplea conjuntamente con un compuesto significa una sal del compuesto derivado de una base inorgánica u orgánica o de un ácido inorgánico u orgánico. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un grupo básico como una amina, y un grupo de carácter ácido como por ejemplo un ácido carboxílico, pueden formarse iones híbridos y se incluyen dentro del término "sal" como se emplea en la presente. Las sales derivadas de las bases inorgánicas incluyen el aluminio, el amonio, el calcio, el cobre, el férrico, el ferroso, el litio, el magnesio, el mangánico, el manganeso, el potasio, el sodio, el zinc, y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, de calcio, de magnesio, de potasio, y de sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo las aminas sustituidas, las aminas cíclicas, las aminas que se encuentran en estado natural, y similares, como la arginina, la betaína, la cafeína, la colina, la N,N'-dibenciletilendiamina, la dietilamina, el 2-dietilaminoetanol, el 2-dimetilaminoetanol, la etanolamina, la etilendiamina, la N-etilmorfolina, la N-etilpiperidina, la glucamina, la glucosamina, la histidina, la hidrabamina, la isopropilamina, la lisina, la metilglucamina, la morfolina, la piperazina, la piperidina, las resinas de poliamina, la procaína, las purinas, la teobromina, la trietilamina, la trimetilamina, la tripropilamina, la trometamina, y similares. Las sales derivadas de los ácidos inorgánicos incluyen las sales del ácido bórico, del ácido carbónico, de un ácido hidrácido (ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico o ácido yodhídrico), del ácido nítrico, del ácido fosfórico, del ácido sulfámico, y del ácido sulfúrico. Las sales derivadas de los ácidos orgánicos incluyen las sales de los ácidos alifáticos hidroxílicos (por ejemplo, del ácido cítrico, del ácido glucónico, del ácido glicólico, del ácido láctico, del ácido lactobiónico, del

- ácido málico, y del ácido tartárico), de los ácidos alifáticos monocarboxílicos (por ejemplo, del ácido acético, del ácido butírico, del ácido fórmico, del ácido propiónico y del ácido trifluoroacético), de los aminoácidos (por ejemplo del ácido aspártico y del ácido glutámico), de los ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo del ácido benzoico, del ácido p-clorobenzoico, del ácido difenilacético, del ácido gentísico, del ácido hipúrico, y del ácido trifenilacético), de los ácidos hidroxiaromáticos (por ejemplo, del o-hidroxibenzoico, del ácido p-hidroxibenzoico, del ácido 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico y del ácido 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico), del ácido ascórbico, de los ácidos dicarboxílicos (por ejemplo del ácido fumárico, del ácido maleico, del ácido oxálico y del ácido succínico), del ácido glucurónico, del ácido mandélico, del ácido múxico, del ácido nicotínico, del ácido orótico, del ácido pamoico, del ácido pantoténico, de los ácidos sulfónicos (por ejemplo del ácido benzosulfónico, del ácido canforsulfónico, del ácido edisílico, del ácido etanosulfónico, del ácido isetiónico, del ácido metanosulfónico, del ácido naftalensulfónico, del ácido naftalen-1,5-disulfónico, de los ácidos naftalen-2,6-disulfónico y p-toluensulfónico), del ácido xinafoico, y similares. Son particularmente preferidos los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de una base o un ácido, aceptable para ser administrada a un paciente, como por ejemplo un mamífero (por ejemplo, las sales que tienen una aceptable seguridad para los mamíferos para un régimen de dosificación dado). Sin embargo, se comprende que las sales comprendidas por la invención no es necesario que sean sales farmacéuticamente aceptables, puesto que son sales de compuestos intermedios que no se pretende que sean administradas a un paciente.
- Los otros términos empleados en la presente se pretende que tengan el significado que tienen corrientemente, como ya comprenden aquellas personas normalmente expertas en la técnica a la cual pertenecen.

CONDICIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Diluyentes inertes adecuados para emplear en el procedimiento de la invención incluyen, a título de ilustración y no de limitación, diluyentes orgánicos tales como el ácido acético, el tetrahydrofurano (THF), el acetonitrilo (MeCN), la N,N-dimetilformamida (DMF), la N,N-dimetilacetamina, la N-metilpirrolidona, el sulfóxido de dimetilo (DMSO), el tolueno, el diclorometano (DCM), la acetona, el acetato de etilo, el acetato de isopropilo, el metil t-butyl éter, el cloroformo (CHCl₃), el tetracloruro de carbono (CCl₄), el 1,4-dioxano, el metanol, el etanol, el propanol, el isopropanol, el butanol, el etilenglicol, y similares. Pueden también emplearse los diluyentes acuosos entre los cuales se incluye el agua así como también los diluyentes acuosos de carácter básico y de carácter ácido. Combinaciones de cualesquiera de los diluyentes antes citados son también posibles.
- Existen numerosas bases que son adecuadas para emplear en el procedimiento de la invención. Ejemplos de bases orgánicas incluyen, a título de ilustración y no de limitación: las aminas, incluyendo las alquilaminas primarias (por ejemplo, la metilamina, la etanolamina, los agentes tampón tris, y similares), las alquilaminas secundarias (por ejemplo, la dimetilamina, la metiletanolamina, la N, N-diisopropiletilamina (DIPEA), y similares), las aminas terciarias (por ejemplo, la trimetilamina, la trietilamina, la trietilendiamina, y similares); los compuestos de amonio como por ejemplo, el hidróxido de amonio y la hidrazina; los hidróxidos de metales alcalinos como por ejemplo, el hidróxido de sodio, el metóxido de sodio, el hidróxido de potasio, el t-butóxido de potasio, y similares; los hidruros de metal; y las sales de carboxilato de metal alcalino, como por ejemplo, el acetato de sodio y similares). Ejemplos de bases inorgánicas incluyen, a título de ilustración y no de limitación: los carbonatos de metales alcalinos como por ejemplo, el carbonato de litio, el carbonato de potasio, el carbonato de cesio, el carbonato de sodio, el bicarbonato de sodio, y similares; otros carbonatos como por ejemplo, el carbonato de calcio y similares; y fosfatos de metales alcalinos como por ejemplo, el fosfato de potasio y similares).

- Todas las reacciones se efectúan típicamente a una temperatura dentro del margen de aproximadamente -78° hasta aproximadamente 110 °C, por ejemplo, a temperatura ambiente. Todas las reacciones pueden ser monitorizadas empleando la cromatografía en capa fina (TLC), la cromatografía líquida de alta definición (HPLC), y/o la LCMS hasta la finalización de las mismas. Las reacciones pueden completarse en minutos, pueden tomar horas, típicamente desde 1-2 horas y hasta 48 horas, o días, como por ejemplo, hasta 3-4 días.

- Después de la finalización de uno cualquiera de los pasos del procedimiento, la mezcla resultante o producto de reacción puede ser además tratada con el fin de obtener el producto deseado. Por ejemplo, la mezcla resultante o producto de reacción puede someterse a uno o más de los siguientes procedimientos: dilución (por ejemplo con NaHCO₃ saturado ó EtOAc); extracción (por ejemplo con EtOAc, CHCl₃, DCM, HCL acuoso); lavado (por ejemplo, con DCM, NaOH, 1,0 M en agua, solución acuosa saturada de NaCl, ó NaHCO₃ saturado); destilación; secado (por ejemplo, con MgSO₄ ó Na₂SO₄, ó *al vacío*); precipitación; filtración; redisolución (por ejemplo en solución 1:1 de ácido acético:H₂O); purificación (por ejemplo, mediante HPLC preparativa, HPLC preparativa de fase inversa, ó cristalización); y/o cristalización (por ejemplo, a partir de EtOAc / etanol, o isopropanol / agua); y/o concentrando (por ejemplo, al vacío).

- El procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I ó una sal del mismo, se efectúa en dos pasos. El primer paso del procedimiento es una reacción de acoplamiento de desplazamiento nucleofílico, el cual implica la combinación de un compuesto de fórmula 1 ó una sal del mismo con un compuesto 2-fluorofenol de fórmula 2 en presencia de una base para formar un compuesto de fórmula 3 ó una sal del mismo.

El compuesto de fórmula 1 y las sales del mismo pueden prepararse mediante técnicas que son ya conocidas en la técnica o mediante los métodos descritos en la presente. El compuesto de 2-fluorofenol puede adquirirse comercialmente o bien se sintetiza fácilmente mediante técnicas que son ya conocidas en la técnica.

En una versión, se emplea un ligero exceso del compuesto de 2-fluorofenol, basado sobre la cantidad del compuesto de fórmula 1. En una versión, se emplea desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes del compuesto de 2-fluorofenol, y en otra versión se emplean aproximadamente 1,0 hasta 1,5 equivalentes.

Típicamente, el compuesto de fórmula 1 se disuelve en un diluyente inerte, a continuación se añade el compuesto de 2-fluorofenol y una base. En una versión, se emplea un exceso de base sobre la cantidad del compuesto de fórmula 1. En una versión se emplean desde aproximadamente 2,0 hasta aproximadamente 4,0 equivalentes de la base, y en otra versión, se emplean aproximadamente 3,0 equivalentes. En una versión la base es un carbonato de metal alcalino, y en una versión particular, carbonato de potasio. Entre los ejemplos de diluyentes inertes se incluye el acetonitrilo.

La formación del compuesto de fórmula 3 ó de una sal del mismo se efectúa típicamente a una temperatura que oscila desde aproximadamente 40 °C hasta aproximadamente 60 °C; y en una versión, a una temperatura que oscila desde aproximadamente 45 °C hasta aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 5 hasta aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se deja a continuación que se enfríe a temperatura ambiente.

Cuando la formación del compuesto de fórmula 3 ó una sal del mismo está substancialmente completada, el sobrenadante puede separarse de la base y de los otros sólidos y se emplea en el próximo paso. Alternativamente, el producto resultante puede ser aislado y purificado mediante procedimientos convencionales antes del paso de desprotección.

El compuesto de fórmula 1 posee un grupo lábil, que está señalado con la letra "L", el cual es un grupo o átomo funcional el cual puede ser desplazado por otro grupo o átomo funcional en una reacción de sustitución, como por ejemplo una reacción de sustitución nucleofílica. A título de ejemplo, los grupos representativos lábiles incluyen los halógenos (por ejemplo, los grupos cloro, bromo y yodo); los grupos de ésteres sulfónicos, como por ejemplo, el mesilato, el tosilato, el brosilato, el nosilato, y similares; y los grupos aciloxilo, como por ejemplo, el acetoxilo, el trifluoracetoxilo y similares. De particular interés son los grupos éster sulfónico, que pueden ser representados mediante la fórmula $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{-R}$, en donde R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo, y el grupo fenilo puede estar sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo, o nitro. En una versión particular, el grupo lábil es el $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{-CH}_3$ ó bien el $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{-4-metilfenilo}$.

Los compuestos de fórmula 1 y fórmula 3, tienen un grupo amino protector, el cual está representado con la letra "P", el cual es un grupo covalentemente unido al grupo funcional amino que evita que el grupo funcional experimente reacciones indeseadas, pero que sin embargo, permite que el grupo funcional sea regenerado (por ejemplo desprotegido o desbloqueado) después del tratamiento del grupo protector con un reactivo adecuado. Grupos amino protectores representativos incluyen pero no están limitados al, t-butoxicarbonilo (Boc), al tritilo (Tr), al benciloxicarbonilo (Cbz), al 99-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), al formilo, al trimetilsililo (TMS), al t-butildimetilsililo (TBS) y similares. En una versión particular, el grupo amino protector es el Boc. Otros grupos representativos amino protectores se describen por ejemplo en T.W. Greene y G.M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis" ("Grupos Protectores en Síntesis Orgánica"), tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999.

El segundo paso del procedimiento es un paso de desprotección, el cual implica la eliminación del grupo amino protector P del compuesto de fórmula 3 ó de una sal del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula 1 ó una sal del mismo. Las técnicas estándar de desprotección y los reactivos como por ejemplo el TFA (solo o juntamente con DCM) ó HCl (en 1,4-dioxano o etanol), se emplean para eliminar el grupo P. Por ejemplo un grupo Boc puede ser eliminado empleando un reactivo ácido como por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido trifluoroacético, y similares; mientras que un grupo Cbz puede ser eliminado empleando condiciones de hidrogenación catalítica como por ejemplo, H_2 (1 atmósfera), 10% Pd/C en un disolvente alcohólico.

Típicamente, el compuesto de fórmula 3 y el reactivo de desprotección, se combinan opcionalmente en un diluyente inerte. Se emplea una cantidad en exceso del reactivo. En una versión, se emplean desde aproximadamente 5,0 hasta aproximadamente 25,0 equivalentes del reactivo basados sobre la cantidad del compuesto de fórmula 3; y en otra versión se emplean aproximadamente desde 10,0 hasta aproximadamente 20,0 equivalentes del reactivo.

Este paso de desprotección se efectúa típicamente a una temperatura que oscila desde aproximadamente 10 °C hasta aproximadamente 30°; y en una versión a una temperatura que oscila desde aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 20 hasta aproximadamente 28 horas, y en una versión durante aproximadamente 24 horas o durante la noche, o hasta que la reacción se ha completado substancialmente. En una versión, el reactivo de desprotección es el TFA ó el HCl en EtOH.

Cuando la formación del compuesto de fórmula 1 ó una sal del mismo se ha completado substancialmente, el producto resultante puede ser aislado y purificado mediante procedimientos convencionales. El compuesto de fórmula 1 puede ser cristalizado mediante un tratamiento posterior con acetato de etilo y etanol, y opcionalmente puede recristalizarse con isopropanol y agua.

El procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 1 ó una sal del mismo, tiene lugar en dos pasos. El primer paso del procedimiento es una reacción de reducción de un borano, el cual implica la combinación de un equivalente de un compuesto de fórmula 4 ó una sal del mismo con uno o más equivalentes de un agente de reducción para formar un compuesto de fórmula 5 ó de una sal del mismo.

Típicamente, el agente de reducción se añade lentamente a la mezcla del compuesto de fórmula 4 en un diluyente inerte como por ejemplo el tetrahidrofurano. En una versión, se emplean aproximadamente 1,5 a 2,5 equivalentes del agente de reducción basado sobre la cantidad del compuesto de fórmula 4; y en otra versión, se emplean aproximadamente 2,0 equivalentes.

El compuesto de fórmula 4, por ejemplo el éster butílico del ácido 4-(2-carboxifenil) piperidina-1-carboxílico (P = Boc), está comercialmente disponible. Agentes de reducción adecuados incluyen el complejo borano-sulfuro de dimetilo, el 9-borabicyclo[3. 3. 1]nonano, el complejo borano-1,2-bis(t-butiltio)etano, el complejo borano-t-butilamina, el complejo borano-di(t-butil)fosfina, el complejo borano-tetrahidrofurano, etc.. En una versión particular, el agente reductor es el complejo borano-sulfuro de dimetilo o el complejo borano-tetrahidrofurano.

La formación del compuesto de fórmula 5 se efectúa típicamente a una temperatura que oscila desde aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 70 °C, y en una versión se agita brevemente a temperatura ambiente, a continuación se calienta a aproximadamente desde 40 °C hasta 60 °C, durante un período de tiempo que oscila desde los 40 hasta los 120 minutos, y en una versión, 60 minutos, o hasta que la formación del compuesto de fórmula 5 está substancialmente completada. La reacción se efectúa típicamente en atmósfera de nitrógeno. Cuando la formación del compuesto de fórmula 5 está substancialmente completada, la reacción puede ser enfriada, y el producto resultante se aísla a continuación y se purifica mediante procedimientos convencionales.

El segundo paso del procedimiento implica la conversión del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 5 ó de una sal del mismo, en un grupo lábil, L, para proporcionar un compuesto de fórmula 1 ó de una sal del mismo.

Típicamente, un equivalente de un compuesto de fórmula 5 se combina con uno o más equivalentes de un reactivo adecuado para la conversión del grupo hidroxilo en un grupo lábil. En una versión, se emplean aproximadamente desde 1,0 hasta 1, 7 equivalentes de reactivo basado sobre la cantidad del compuesto de fórmula 5; y en otra versión se emplean aproximadamente desde 1,1 hasta aproximadamente 1,5 equivalentes.

La formación de la fórmula 1 ó de una sal de la misma se efectúa típicamente a una temperatura que oscila desde aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 10 °C; y aproximadamente a 0 °C, durante un período de tiempo que oscila desde 40 hasta 120 minutos, y en una versión desde 60 hasta 90 minutos, o hasta que la formación del compuesto de fórmula 1 ó de una sal del mismo está substancialmente completada. La reacción se efectúa típicamente en atmósfera de nitrógeno. Cuando la formación del compuesto de fórmula 1 ó de una sal del mismo está substancialmente completada, el producto resultante se aísla a continuación y/o se purifica mediante procedimientos convencionales.

Los reactivos adecuados para la conversión del grupo hidroxilo en un grupo halógeno lábil incluyen agentes de halogenación tales como: el cloruro de tionilo o el tricoloruro de fósforo (en donde L = Cl); el tetrabromuro de carbono (con trifenilfosfina o carbonato de potasio), el bromuro de hidrógeno, o el tribromuro de fósforo (en donde L = Br); el yoduro de cesio (con tricoloruro de aluminio) (en donde L = I); etc.

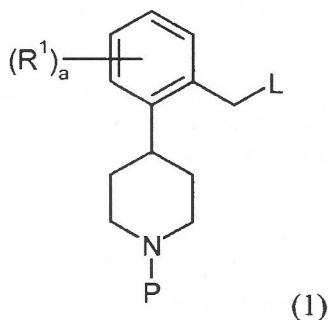
Reactivos adecuados para la conversión del grupo hidroxilo en un grupo lábil de éster sulfónico, incluyen el cloruro de *p*-toluensulfonilo (que forma un tosilato en el cual L = -OS(O₂)-4-metilfenil), el anhídrido metansulfónico (que forma un mesilato en el cual L = -OS(O₂)-CH₃), el cloruro de *p*-bromobenzenosulfonilo (que forma un brosilato en donde L = -OC(O)-4-bromofenilo), el cloruro de *p*-nitrobenzenosulfonilo (que forma un nosilato en el cual L = -OC(O)-4-nitrofenil), etc.. Esta reacción se efectúa típicamente en una base adecuada. En una versión, se emplean aproximadamente desde 1,2 hasta 1,8 equivalentes de la base, basados sobre la cantidad de compuesto de fórmula 5; en otra versión, se emplean aproximadamente desde 1,4 hasta 1,6 equivalentes. Ejemplos de bases para emplear con dicho reactivos incluyen las alquilaminas secundarias como por ejemplo la N,N-diisopropiletilamina y las aminas terciarias como por ejemplo, la trietilendiamina.

Reactivos adecuados para la conversión del grupo hidroxilo en un grupo lábil del grupo aciloxilo, incluyen el cloruro de acetilo (en donde L = acetoxi ó -OC(O)CH₃, el cloruro de trifluoroacetilo (en donde L = trifluoroacetoxi - OC(O)CF₃), etc.. Dichos reactivos se emplean típicamente con un diluyente inerte como por ejemplo el tetrahidrofurano.

En una versión, el reactivo para la conversión del grupo hidroxilo es el cloruro de *p*-toluensulfonilo o el anhídrido metansulfónico. Detalles adicionales de esta reacción están descritos por ejemplo en Hartung et al., (1997) Synthesis ("Síntesis") 12: 1433-1438.

5

Ciertos productos intermedios descritos en la presente son aparentemente nuevos y en consecuencia dichos compuestos se consideran como otros aspectos de la invención, incluyendo por ejemplo de fórmula 1:



10 o una sal de la misma, en donde: L es bromo, yodo ó $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{-R}$, en donde R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, y el fenilo está opcionalmente sustituido con un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo o nitro; a es 0, 1, 2, 3, ó 4; cada R, independientemente entre sí, es halo o trifluorometilo; y P es un grupo amino protector, específicamente uno de los definidos en la reivindicación 17. En una versión particular L es $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{-R}$ y R es metilo ó 4-metil-fenilo; a es 0; y P es *t*-butoxicarbonilo.

15

Más detalles con respecto a las condiciones específicas de reacción y otros procedimientos para la preparación de compuestos representativos de la invención o intermediarios de los mismos, se describen en los ejemplos que se mencionan a continuación.

20 EJEMPLOS

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para ilustrar las versiones específicas de la invención. Estas versiones específicas, sin embargo, no pretenden limitar el ámbito de la inversión de ninguna manera, a no ser que se indique específicamente.

25

Las siguientes abreviaciones tienen los correspondientes significados a no ser que se indique otra cosa, y cualesquiera otras abreviaciones empleadas que no están definidas en la presente, tienen su significado estándar:

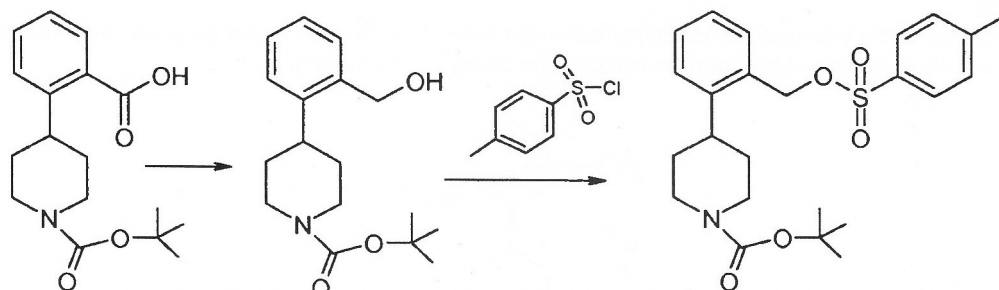
30

AcOH	ácido acético
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonilo
DCM	diclorometano (es decir, cloruro de metileno)
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
EtOAc	acetato de etilo
35 EtOH	etanol
IPA	isopropilalcohol
IPAc	acetato de isopropilo
MeCN	acetonitrilo (CH_3CN)
MeOH	metanol
40 TFA	ácido trifluoracético
THF	tetrahidrofurano
TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo, ó cloruro de 4-metil benceno

45

Cualesquiera otras abreviaturas empleadas en la presente pero no definidas en la misma, tienen su significado estándar, generalmente aceptado. A no ser que se indique otra cosa, todos los materiales como por ejemplo, los reactivos, los materiales de partida y los disolventes, se adquieren en suministradores comerciales (como por ejemplo Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, y similares) y se emplearon sin posterior purificación.

Preparación 1

Ester *t*-butílico del ácido 4-[2-(toluen-4-sulfoniloximetilfenil)]piperidin-1-carboxílico

5

Se combinaron el éster *t*-butílico del ácido 4-(2-carboxifenil)piperidin-1-carboxílico (5,0 g, 16 mmoles, 1,0 equivalentes) y el THF (130 ml, 1,7 moles) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota el complejo borano-sulfuro de dimetilo (2,9 ml, 33 mmoles, 2,0 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, a continuación se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción se inactivó gota a gota con MeOH (40 ml), y a continuación se concentró mediante evaporación rotativa. El material se azeotropó con MeOH (2 x 40 ml). La mezcla se diluyó a continuación con EtOAc (100 ml) y se lavó con HCL 1 M (2 x 50 ml), a continuación con NaHCO₃ (2 x 50 ml), y a continuación con solución saturada de NaCl (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío* obteniéndose el éster *t*-butílico del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidin-1-carboxílico (4,8 g) en forma de un aceite transparente ligeramente amarillo que solidificó por reposo.

¹H RMN (CDCl₃) 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); 1,78-1,56 (m, 4H); 1,47 (m, 9H),

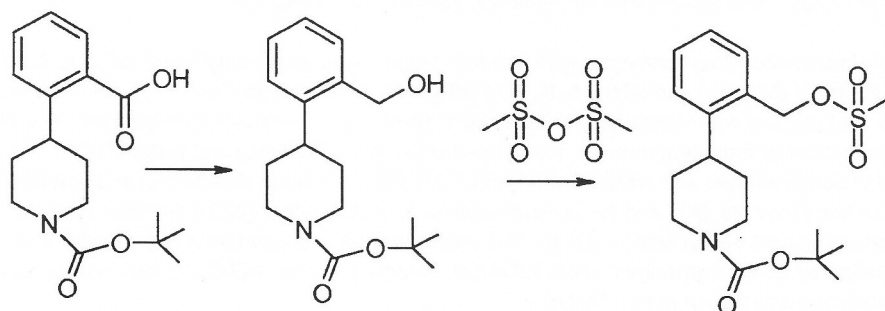
20

Se disolvieron el éster *t*-butílico del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidin-1-carboxílico (0,4 g, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y la trietilendiamina (220 mg, 2,0 mmol, 1,4 eq.) en DCM (11 ml, 170 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió TsCl (290 mg, 1,5 mmol, 1,1 eq.), y la mezcla se agitó a 0°C durante 60 minutos adicionales. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (2x25 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró mediante evaporación rotativa obteniéndose el compuesto del título (500 mg), el cual se empleó sin purificación posterior.

¹H RMN (CDCl₃) 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),

30

Preparación 2

Ester *t*-butílico del ácido 4-(2-metansulfoniloximetilfenil)piperidin-1-carboxílico

35

El éster *t*-butílico del ácido 4-(2-carboxifenil)piperidin-1-carboxílico (5,0 g, 16,0 mmoles, 1,0 equivalentes) y el THF (100 ml, 1,0 mmoles), se combinaron a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota el complejo borano-THF 1,0 M en THF (32,7 ml, 32,7 mmoles, 2,0 equivalentes) durante 10 minutos (5 °C, exotermia, desprendimiento de gas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, a

40

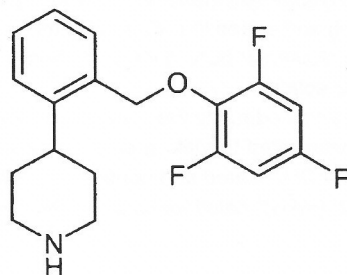
continuación se calentó a 50 °C durante una hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción se inactivó lentamente con MeOH (30 ml) (ligera exotermia, importante desprendimiento de gas), a continuación se concentró mediante evaporación rotativa. El material se azeotropó con MeOH (2 x 50 ml). El producto en bruto se disolvió en EtOAc (100 ml, 1 mol), se lavó con NaHCO₃ (50 ml), y a continuación con solución acuosa saturada de NaCl (50 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío* obteniéndose el éster *t*-butílico del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidin-1-carboxílico (4,4 g) en forma de un aceite transparente amarillo claro, que solidificó por reposo.

Se disolvió el éster *t*-butílico del ácido 4-(2-hidroximetilfenil)piperidin-1-carboxílico (50,0 g, 172 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (500 ml, 8000 mmoles). La mezcla se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno y se añadió anhídrido metansulfónico (44,8 g, 257 mmoles, 1,5 eq.), en una porción. Se añadió DIPEA (47,8 ml, 274 mmoles, 1,6 equivalentes) gota a gota durante 5 minutos y la mezcla se agitó a 0°C durante 90 minutos. Se añadió agua (400 ml, 20 moles) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (300 ml), se secó con Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó obteniéndose el compuesto del título (70 g) en forma de un aceite espeso, el cual se empleó sin purificación posterior.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 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).

EJEMPLO 1

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



El éster *t*-butílico del ácido 4-[2-(toluen-4-sulfoniloximetil)fenil]piperidin-1-carboxílico (2,1 g, 4,7 mmoles, 1,0 equivalentes) se disolvió en MeCN (46 ml, 890 mmoles) y se añadió a K₂CO₃ (1,9 g, 14 mmoles, 3,0 equivalentes) y 2, 4, 6-trifluorofenol (1,0 g, 7,0 mmoles, 1,5 equivalentes). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se separó el sobrenadante del K₂CO₃ y de los otros sólidos. Se añadió TFA (7 ml, 90 mmoles, 20,0 equivalentes) al sobrenadante y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró a continuación obteniéndose un residuo en bruto. El residuo se disolvió en 5,0 ml de AcOH/H₂O 1:1, a continuación en 2,0 ml adicionales de AcOH, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título como una sal de TFA (1,3 g, 97,5% de pureza). MS *m/z*: [M+H]⁺. Calculado para C₁₈H₁₈F₃NO : 322,13; encontrado : 322,2.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 9,83 (br,s, 1 H); 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).

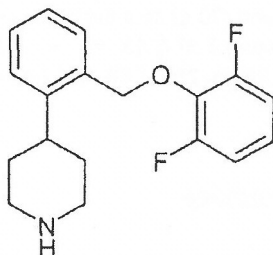
Síntesis de la 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)fenil]piperidina como una sal de HCl

El éster *t*-butílico del ácido 4-(2-(metansulfoniloximetilfenil)piperidin-1-carboxílico (27,0 g, 60,6 mmoles, 1,0 equivalentes) se disolvió en MeCN (540 ml) y se añadió a K₂CO₃ (25g, 180 mmoles, 3,0 equivalentes) y 2, 4, 6-trifluorofenol (13,5 g, 90,9 mmoles, 1,5 equivalentes). La mezcla se agitó vigorosamente a 50 °C durante 6 horas, se apartó del calor, y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (700 ml) y agua (700 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con NaOH 1,0 M en agua (2 x 400 ml) y NaCl acuoso saturado (1 x 400 ml), a continuación se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó obteniéndose el éster *t*-butílico del ácido 4-(2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidin-1-carboxílico (25,0 g). El producto en bruto se combinó con ciclos de más pequeña escala, hasta un total de 30 g, y se purificó mediante cromatografía (0-10% de EtOAc en hexanos) obteniéndose el éster *t*-butílico del ácido 4-[2-(2,4,6-trifluorofenoximetil)-fenil]piperidin-1-carboxílico (22,0 g).

El éster *t*-butílico (22,0 g, 31,3 mmoles, 1,0 equivalentes) se combinó con HCl 1,25 M en EtOH (250ml, 310 mmoles, 10,0 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, a continuación se tuvo en reposo a -10 °C durante aproximadamente 48 horas. Se eliminó la mayor parte del disolvente mediante

evaporación rotativa. A la dispersión espesa resultante se añadió EtOAc (80 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La primera cosecha se aisló por filtración, y la torta del filtró se lavó con EtOAc (20 ml) y se secó obteniéndose el compuesto del título como una sal de hidrocloreuro (8,5 g, > 99% de pureza), sólido blanco. La HPLC del filtrado muestra -25% de área del producto. Para la segunda cosecha, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa y el sólido resultante (aprox. 10 g) se dispersó en EtOAc (40 ml), primero a temperatura ambiente y a continuación a 60 °C, y de nuevo a temperatura ambiente obteniéndose el compuesto del título como la sal de hidrocloreuro (1,7 g, > 99% de pureza).

EJEMPLO 2

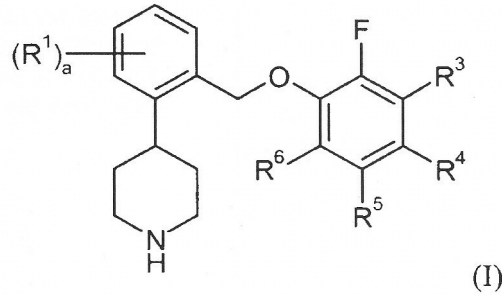
4-[2-(2,6-difluorofenoximetil)fenil]piperidina

El éster *t*-butílico del ácido 4-[2-(toluen-4-sulfoniloximetil)fenil]piperidin-1-carboxílico (225 mg, 500 μ moles, 1,0 equivalentes) se disolvió en MeCN (5,0 ml, 97 mmoles) y se añadió a K_2CO_3 (210 mg, 1,5 mmoles, 3,0 equivalentes) y 2,6-difluorofenol (98 mg, 760 μ moles, 1,5 equivalentes). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El sobrenadante se separó del K_2CO_3 y de los otros sólidos.

Se añadió TFA (800 μ l, 10 mmoles, 20,0 equivalentes) al sobrenadante y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró a continuación obteniéndose un residuo en bruto. El residuo se disolvió en 1,5 ml de AcOH/H₂O 1:1, a continuación en 0,3 ml adicionales de AcOH, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa obteniéndose el compuesto del título en forma de una sal de TFA (115 mg, 95% de pureza). MS *m/z*: [M+H]⁺. Calculado para C₁₈H₁₉F₂NO : 304,14; encontrado : 304,2.

REIVINDICACIONES

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

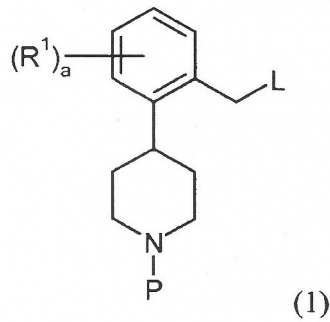


5

o una sal del mismo, en donde "a" es 0, 1, 2, 3, ó 4; cada R¹ es independientemente entre sí, halo o trifluorometilo; R³ es hidrógeno, halo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R⁴, R⁵ y R⁶ son, independientemente entre sí, hidrógeno o halo; comprendiendo el procedimiento los pasos de:

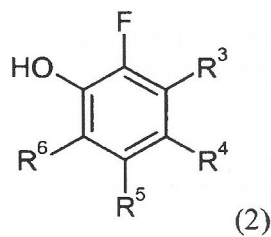
10

(a) reacción de un compuesto de fórmula 1:

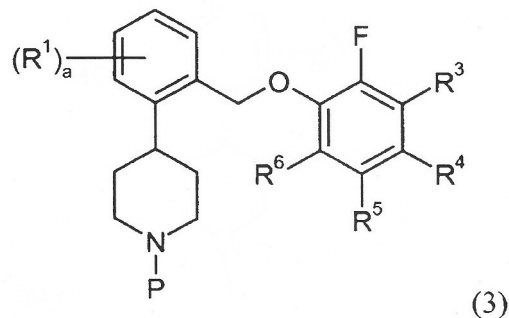


15

o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula 2:



en presencia de una base, para proporcionar un compuesto de fórmula 3:



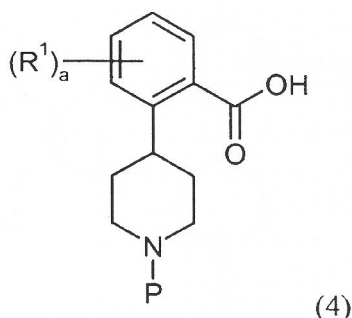
20

o una sal del mismo, en donde L es un grupo lábil, y P es un grupo protector de amino; y

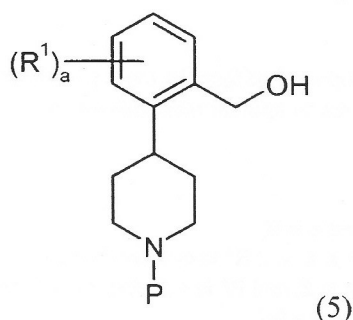
(b) eliminando el grupo protector de amino P, del compuesto de fórmula 3 ó una sal del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula 1 ó una sal del mismo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde "a" es 0, R³ y R⁵ son hidrógeno y R⁴ y R⁶ son flúor.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde L se selecciona de los grupos halógenos, los grupos éster sulfónicos, y los grupos aciloxilo.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en donde L es un grupo éster sulfónico que tiene la fórmula –OS(O₂)-R, en donde R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo, y el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo o nitro.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en donde L es -OS(O₂)-CH₃ ó -OS(O₂)-4-metilfenilo.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde P se selecciona del *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y *t*-butildimetilsililo.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en donde P es el *t*-butoxicarbonilo.
8. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la base en el paso (a) es un carbonato de metal alcalino.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde el carbonato de metal alcalino es el carbonato de potasio.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula 1 ó una sal del mismo, se prepara mediante un procedimiento que comprende los pasos de:

(a') reacción de un compuesto de fórmula 4



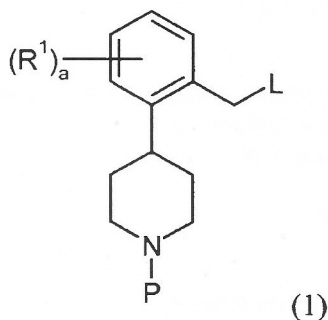
o una sal del mismo, con un agente de reducción, para proporcionar un compuesto de fórmula 5:



o una sal del mismo; y

- (b') convirtiendo el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 5 ó una sal del mismo, en un grupo lábil, L, para proporcionar un compuesto de fórmula 1 ó una sal del mismo.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en donde "a" es 0.
12. El procedimiento de la reivindicación 10, en donde L se selecciona entre los grupos halógeno, los grupos ésteres sulfónicos, y los grupos aciloxilo.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en donde L es un grupo éster sulfónico que tiene la fórmula -OS(O₂)-R, en donde R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, y el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, halo o nitro.
- 5 14. El procedimiento de la reivindicación 13, en donde L es -OS(O₂)-CH₃ ó -OS(O₂)-4-metilfenilo.
15. El procedimiento de la reivindicación 10, en donde el agente de reducción es el complejo borano-sulfuro de dimetilo o el complejo borano-tetrahidrofurano.
- 10 16. El procedimiento de la reivindicación 10, en donde se emplea el cloruro de *p*-toluensulfonilo o el anhídrido metansulfónico en el paso (b').
17. Un compuesto de fórmula 1:



- 15 o una sal del mismo, en donde: L es bromo, yodo ó -OS(O₂)-R, en donde R es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, y el fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo o nitro; "a" es 0, 1, 2, 3, ó 4; cada R¹ independientemente entre sí, halo o trifluorometilo; y P es un grupo protector de amino seleccionado entre *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo, trimetilsililo, y *t*-butildimetilsililo.
- 20 18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde L es -OS(O₂)-R, y R es metilo ó 4-metil-fenilo; "a" es 0; y P es *t*-butoxicarbonilo.