



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2358674 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 211/22 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.05.06
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.01.02
(86)	Europeisk søknadsnr	09752687.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.11.13
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.24
(30)	Prioritet	2008.11.14, US, 114541 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Oppfinner	STANGELAND, Eric L., 896 Corona Drive, PacificaCalifornia 94044, USA RAPTA, Miroslav, 411 E. Duane Avenue, SunnyvaleCalifornia 94085, USA
(74)	Fullmektig	Håmsø Patentbyrå ANS, Postboks 171, 4302 SANDNES, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av 4-[2-(2-fluorfenoksy-metyl)fenyl]piperidinforbindelser
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2006/097766 GRAY D L ET AL: "Discovery and pharmacological characterization of aryl piperazine and piperidine ethers as dual acting norepinephrine reuptake inhibitors and 5-HT1A partial agonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, no. 23, 1 December 2009 (2009-12-01), pages 6604-6607, XP026736066 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2009-10-12]

FREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV 4-[2-(2- FLUORFENOKSYMETYL)FENYL]PIP-ERIDINFORBINDELSER

Beskrivelse

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

5 OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår fremgangsmåter og mellompro-
dukter for fremstilling av 4-[2-(2-
fluorfenoksymetyl)fenyl]piperidinforbindelser med aktivitet
som serotonin (5-HT)-norepinefrin (NE)-
10 gjenopptaksinhibitorer.

KJENT TEKNIKK

Smerte er en uønsket følelse og en emosjonell erfaring for-
bundet med reell eller potensiell vevsskade, eller beskrevet
uttrykt ved slik skade (International Association for the
15 Study of Pain (IASP), Pain Terminology). Kronisk smerte føles
utover akutt smerte eller ut over den ventede tid for at en
skade skal helbredes (American Pain Society. "Pain Control in
the Primary Care Setting." 2006:15). Nevropatisk smerte er
smerte initiert av eller forårsaket av en primær lesjon eller
20 en dysfunksjon i nervesystemet. Perifer, nevropatisk smerte
inntreffer når lesjonen eller dysfunksjonen påvirker det perife-
re nervesystemet og sentralnevropatisk smerte når lesjonen
eller dysfunksjonen påvirker sentralnervesystemet (IASP).

Flere typer terapeutiske midler benyttes i dag for å behandle nevropatisk smerte, inkludert for eksempel, trisykliske anti-depressiva (TCA-er), serotonin- og norepinefrin-gjenopptaksinhibitorer (SNRI-er), kalsiumkanalligander (f.eks. gabapentin og pregabalin), topisk lidokain og opioi-dagonister (f.eks. morfin, oksykodon, metadon, levorfanol og tramadol).

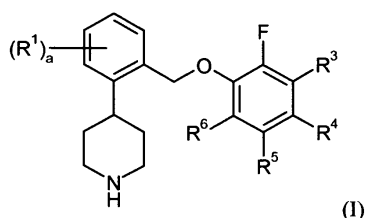
4-[2-(2-fluorfenoksymetyl)piperidinforbindelsene som beskrives heri inhiberer gjenopptaket av både serotonin og norepinefrin ved binding til serotonin- og norepinefrintransportørene. Det foreligger et behov for en effektiv prosess for å fremstille slike forbindelser.

WO 2006/097766 beskriver visse arylsulfonfylbenzyletere som 5-HT_{2A}-antagonister. Eksempel 1 beskriver reaksjonen mellom 2-fluorfenol og 1-(brommetyl)-4-(fenyl-sulfonyl)benzen.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer nye mellomprodukter og prosesser for fremstilling av forbindelser som er funnet å ha serotoningjenopptaksinhibitorisk aktivitet og norepinefringjenopptaksinhibitorisk aktivitet.

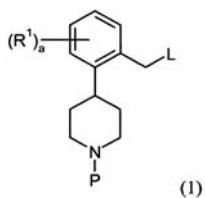
Ett aspekt ved oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I:



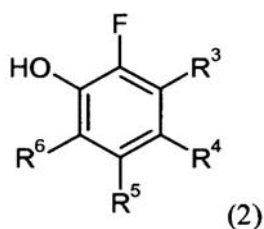
eller et salt derav, der: a er 0, 1, 2, 3 eller 4; hver R¹ uavhengig er halo eller trifluormetyl; R³ er hydrogen, ha-

lo eller $-C_{1-6}$ alkyl; R^4 , R^5 og R^6 uavhengig er hydrogen eller halo; der prosessen omfatter trinnene:

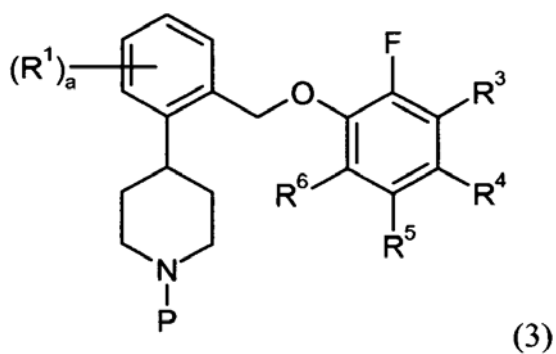
1. omsetning av en forbindelse med formel 1:



5 eller et salt derav, med en forbindelse med formel 2:



i nærværet av en base, for å gi en forbindelse med formel 3:



10 eller et salt derav, der L er en avspaltbar gruppe og P er en amino-beskyttende gruppe; og

2. å fjerne den amino-beskyttende gruppen, P, fra forbindelse med formel 3 eller et salt derav, for å gi en forbindelse med formel I eller et salt derav.

I en utførelsesform er forbindelsen med formel I 4-[2-(2,4,6-

trifluorfenoksy-metyl)fenyl]piperidin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. I en annen utførelsesform er forbindelsen med formel I definert som:

(a) R^3 og R^5 er hydrogen; og

- 5 • R^4 er fluor, R^6 er fluor og a er 0;
- R^4 er fluor, R^6 er fluor, a er 1 og R^1 er 4-fluor, 5-fluor, 5-trifluormetyl eller 6-fluor;
- R^4 er fluor, R^6 er fluor, a er 2 og R^1 er 4,5-difluor, 4,6-difluor eller 5,6-difluor;
- 10 • R^4 er fluor, R^6 er klor og a er 0;
- R^4 er klor, R^6 er fluor og a er 0; eller
- R^4 er brom, R^6 er klor og a er 0; eller

(b) R^3 og R^4 er hydrogen, R^5 er fluor, R^6 er klor, og:

a er 0;

15 a er 1 og R^1 er 5-fluor eller 6-fluor; eller

a er 2 og R^1 er 4,6-difluor; eller

(c) R^4 og R^5 er hydrogen, R^6 er fluor og;

R^3 er fluor og a er 0;

15 R^3 er fluor, a er 1 og R^1 er 3-fluor, 5-fluor, 5-trifluormetyl eller 6-fluor;

20

R^3 er fluor, a er 2 og R^1 er 4,6-difluor; eller

R^3 er klor eller metyl, og a er 0; eller

(d) R^3 , R^4 og R^5 er hydrogen og:

R^6 er H og a er 0;

R^6 er H, a er 1 og R^1 er 5-fluor eller 6-fluor;

R^6 er fluor og a er 0;

R^6 er fluor, a er 1 og R^1 er 4-fluor, 5-fluor eller 6-
5 fluor;

R^6 er fluor, a er 2 og R^1 er 4,5-difluor eller 4,6-difluor;

R^6 er klor og a er 0;

R^6 er klor, a er 1 og R^1 er 4-fluor, 6-fluor eller 5-
trifluormetyl;

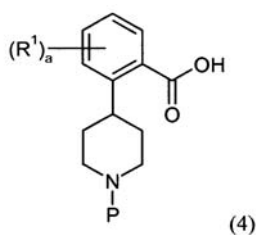
10 R^6 er klor, a er 2 og R^1 er 4,5-difluor; eller

R^6 er brom og a er 0;

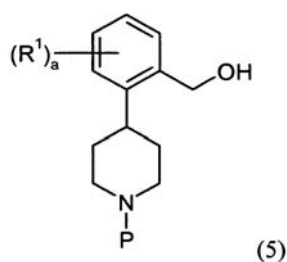
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen angår en fremgangsmåte
for fremstilling av en forbindelse med formel 1 eller et salt
15 derav, der fremgangsmåten omfatter trinnene:

(a') omsetning av en forbindelse med formel 4:



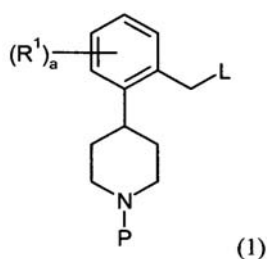
eller et salt derav, med et reduksjonsmiddel for å gi en for-
bindelse med formel 5:



eller et salt derav; og

(b') konvertering av hydroksylgruppen i forbindelsen med formel 5 eller et salt derav, til en avspaltbar gruppe L, for å gi en forbindelse med formel 1 eller et salt derav.

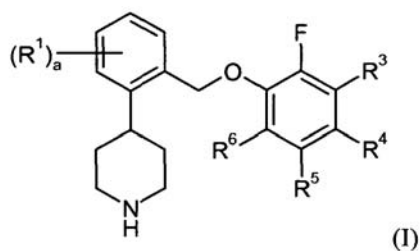
Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen angår et nytt mellomprodukt som benyttes ved fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen. I et slikt aspekt av oppfinnelsen har de nye mellomproduktene formel I:



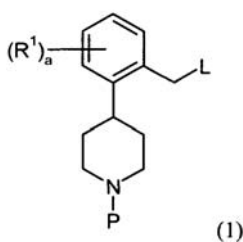
eller et salt derav, der: L er brom, jod eller -OS([O]₂)-R, der R er -C₁-₄alkyl eller fenyl, og fenylet eventuelt er substituert med C₁-₄alkyl, halo eller nitro; a er 0, 1, 2, 3 eller 4; hver R¹ er uavhengig halo eller trifluormetyl; og P er en aminobeskyttende gruppe.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse angår nye fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel I:



og forbindelser med formel 1:



eller et salt derav.

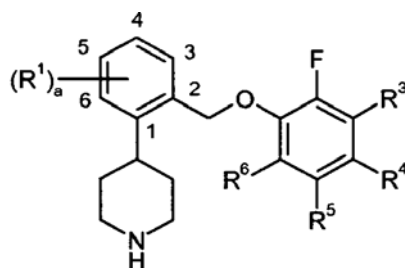
- 5 Heltallet "a" er 0, 1, 2, 3 eller 4. I en spesiell utførelsesform er a lik 0 (dvs. at R¹ er fraværende), 1 eller 2. Hver R¹-del er uavhengig halo eller trifluormetyl. R³-delen er hydrogen, halo eller C₁₋₆alkyl. Hver R⁴-, R⁵- og R⁶-del er uavhengig hydrogen eller halo. I en spesiell utførelsesform
- 10 er a lik 0. I nok en utførelsesform er a lik 0, R³ og R⁵ er hydrogen og R⁴ og R⁶ er fluor.

DEFINISJONER

- Ved beskrivelse av forbindelsene, preparatene, fremgangsmåtene og prosessene ifølge oppfinnelsen har de følgende uttrykk
- 15 de følgende betydninger hvis ikke annet er sagt. I tillegg, og som benyttet heri, inkluderer entallsformene «en» og «ett» de tilsvarende flertallsformene hvis ikke sakens kontekst klart sier noe annet. Uttrykkene «omfattende», «inkludert» og «med» er ment å være inkluderende og bety at det kan være yt-
- 20 terligere elementer enn de som uttrykkelig er oppnevnt. Alle tall som uttrykker mengder av bestanddeler, egenskaper som molekylvekt, reaksjonsbetingelser og så videre som benyttet

heri skal ses som modifisert i alle tilfeller ved uttrykket «rundt» eller tilsvarende, hvis ikke annet er sagt. I henhold til dette er de tallene som angis heri approksimasjoner som kan variere avhengig av de ønskede egenskapene som søkes opp-
 5 nådd ved den foreliggende oppfinnelsen. Til slutt, og ikke for å begrense oppfinnelsen til omfanget av ekvivalensdoktrinen, skal hvert tall tolkes i lys av de angitte, signifikante desimaler og ved å anvende vanlige avrundingsteknikker.

Forbindelsene som beskrives heri er typisk gitt navn i hen-
 10 hold til AutoNom-trekket for det kommersielt tilgjengelige MDL® ISIS/Draw-programmet (Symyx, Santa Clara, California). Karakteristisk er forbindelser med formel I angitt som 4-[2-(2-fluorfenoksy-metyl)fenyl]piperidiner. Nummereringen av forbindelsene som beskrives heri er som følger:



Som benyttet heri er uttrykket «med formelen» eller «med strukturen» ikke ment å være begrensende og skal tolkes på samme måte som uttrykket «omfattende» generelt benyttes.

Uttrykket «alkyl» betyr en monovalent, mettet hydrokarbon-
 20 gruppe som kan være rett eller forgrenet. Hvis ikke annet er sagt inneholder slike alkylgrupper typisk fra 1 til 10 karbonatomer og inkluderer for eksempel -C₁₋₂alkyl, -C₁₋₃alkyl, -C₁₋₄alkyl, -C₁₋₆alkyl og -C₁₋₈alkyl. Representative alkylgrupper omfatter, som eksempel, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-
 25 butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-heksyl, n-heptyl,
 n-oktyl, n-nonyl, n-decyl og liknende. Når et spesifikt an-

tall karbonatomer er ment for et spesielt, her benyttet uttrykk, er antallet karbonatomer vist foran uttrykket som et subskript. For eksempel betyr uttrykket «-C₁₋₆alkyl» en alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer, der karbonatomene har en hvilken som helst akseptabel konfigurasjon. Uttrykket «halo» betyr fluor, klor, brom og jod.

Som benyttet heri er uttrykkene «med formelen» eller «med strukturen» ikke ment å være begrensende og skal benyttes på samme måte som uttrykket «omfattende» generelt benyttes.

Uttrykket «salt» betyr, når det benyttes i sammenheng med en forbindelse, et salt av denne forbindelsen avledet fra en uorganisk eller organisk base eller fra en uorganisk eller organisk syre. Når i tillegg en forbindelse med formel I inneholder både en basis- del, som et amin, og en sur del som en karboksylsyre, kan zwitterioner dannes og er inkludert innenfor uttrykket «salt» som benyttet heri. Salter avledet fra uorganiske baser inkluderer aluminium-, ammonium-, kalsium-, kobber-, jern III-, jern II-, litium-, magnesium-, mangan II-, mangan IV-, kalium-, natrium- eller sinksalter og liknende. Spesielt foretrukket er ammonium-, kalsium-, magnesium-, kalium- og natrium-salter. Salter avledet fra organiske baser inkluderer salter av primære, sekundære og tertiære aminer inkludert substituerte aminer, sykliske aminer, naturligforekommende aminer og liknende, som arginin, betain, koffein, kolin, N,N'-dibenzyl-etylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminooetanol, 2-dimetylaminooetanol, etanolamin, etylen-diamin, N-etylmorfolin, N-etylpiiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglukamin, morfolin, piperazin, piperadin, polyaminharpikser, prokain, puriner, teobromin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin og liknende. Salter avledet fra uorganiske syrer inkluderer salter av bor-, karbon-, hydrohalogen

(hydrobrom-, salt-, fluss- eller hydrojodsyre)-, salpeter-, fosfor-, sulfamin- og svovelsyrer. Salter avledet fra organiske syrer inkluderer salter av alifatiske hydroksylsyrer (f.eks. sitron-, glukon-, glykol-, melke-, laktobion-, eple- og vinsyrer), alifatiske monokarboksylder (f.eks. eddik-, smør-, maur-, propion- og trifluoreddiksyre), aminosyrer (f.eks. aspartin- og glutaminsyre), aromatiske karboksylsyrer (f.eks. benzo-, p-klorbenzo-, difenyleddik-, gentisin-, hippur- og trifenyleddiksyre), aromatiske hydroksylsyrer (f.eks. o-hydroksybenzo-, p-hydroksybenzo-, 1-hydroksynaftalen-2-karboksyl- og 3-hydroksynaftalen-2-karboksylsyre), askorbin- syre, dikarboksylsyre (f.eks. fumar-, malein-, oksal- og ravsyre), glukuron-, mandel-, mucin-, nikotin-, orotin-, pamoin-, pantoten- eller sulfonsyrer (f.eks. benzensulfon-, kamfor- sulfon-, edisyl-, etansulfon-, isetion-, metansulfon-, naftalensulfon-, naftalen-1,5-disulfon-, naftalen-2,6-disulfon- og p-toluensulfonsyre), xinafonsyre og liknende. Spesielt foretrukket er sitron-, hydrobrom-, salt-, malein-, fosfor-, svovel- og vinsyre. Uttrykket «farmasøytisk akseptabelt salt» betyr et salt fremstilt fra en base eller en syre som er akseptabel for administrering til en pasient som et pattedyr (f.eks. salter med en tilstrekkelig pattedyrsikkerhet til å gi et doseregime). Imidlertid skal det være klart at saltene som dekkes av oppfinnelsen ikke nødvendigvis må være farmasøytisk akseptable salter, det kan være salter av mellomprodukter som ikke er ment for administrering til en pasient.

Alle andre uttrykk som benyttes heri er ment å ha den vanlige betydningen slik den forstås av fagmannen på området det angår.

30 PROSESSBETINGELSER

Egnede, inerte oppløsningsmidler for anvendelse i prosessen av oppfinnelsen inkluderer, uten begrensning, organiske for-

tynningsmidler som eddiksyre, tetrahydrofuran (THF), acetonitril (MeCN), N,N-dimetylformamid (DMF), N,N-dimetylacetamid, N-me-tylpyrrolidinon, dimetylsulfoksid (DMSO), toluen, diklormetan (DCM), aceton, etyl-acetat, isopropylacetat, metyl t-butyleter, kloroform (CHCl₃), karbon-tetraklorid (CCl₄), 1,4-dioksan, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etylenglykol og liknende. Vandige fortynningsmidler kan også benyttes og inkluderer vann så vel som basiske og sure vandige fortynningsmidler. Kombinasjoner av hvilke som helst av de foregående er også omfattet.

Det finnes tallrike baser som er egnet for bruk i prosessen av oppfinnelsen. Eksempler på organiske baser inkluderer, som illustrasjon og uten begrensning: aminer, inkludert primære alkylaminer (f.eks. metylamin, etanolamin, buffermidlet tris og liknende), sekundære alkylaminer (f.eks. dimetylamin, metyletanolamin, N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) og liknende); tertiære aminer (f.eks. trimetylamin, trietylamin, trietylen-diamin og liknende); ammoniumforbindelser som ammoniumhydroksid og hydrazin; alkalimetallhydroksider som natriumhydroksid, natriummetoksid, kaliumhydroksid, kalium t-butoksid og liknende; metallhydrider; og alkalimetallkarboksylatsalter som natriumacetat og liknende). Eksempler på uorganiske baser inkluderer som illustrasjon og uten begrensning alkalimetallkarbonater som litium-, kalium-, cesium- eller natriumkarbonat, natriumbikarbonat og liknende; andre karbonater som kalsiumkarbonat og liknende; og alkalimetallfosfater som kaliumfosfat og liknende.

Alle reaksjoner gjennomføres typisk ved en temperatur innen området -78 °C til rundt 110 °C, for eksempel ved romtemperatur. Reaksjonene kan overvåkes ved bruk av tynnsjikt-kromatografi (TLC), høytytelsesvæskerkromatografi (HPLC) og/eller LCMS, til ferdig reaksjon. Reaksjonene kan fullføres i løpet

av minutter, de kan ta timer, typisk 1-2 timer og opp til 48 timer, eller sågar dager, opp til 3-4 dager.

Etter fullføring av et hvilket som helst av prosesstrinnene kan den resulterende blandingen eller det oppnådde reaksjons-
5 produktet behandles videre for å oppnå det ønskede produktet. For eksempel kan den resulterende blandingen eller reaksjons- produktet underkastes én eller flere av de følgende prosedy- rene: fortynning (for eksempel med mettet NaHCO_3 eller EtOAc); ekstrahering (for eksempel med EtOAc , CHCl_3 , DCM ,
10 vandig HCl); vasking (for eksempel med DCM , 1,0 M NaOH i vann, mettet vandig NaCl eller mettet NaHCO_3); destillering; tørking (for eksempel over MgSO_4 eller Na_2SO_4 eller under va- kuum); presipitering; filtrering; gjenoppløsning (for eksem- pel i 1:1 eddiksyre: H_2O -oppløsning); rensing (for eksempel
15 ved preparativ HPLC, reversfasepreparativ HPLC eller krystalli- sering); og/eller krystallisering (for eksempel fra EtOAc :etanol eller isopropanol:vann); og/eller ved konsentre- ring (for eksempel under vakuum).

Proessen for fremstilling av en forbindelse med formel I el-
20 ler et salt derav gjennomføres i to trinn. Det første trinnet i prosessen er en nukleofilfortrengningskoblingsreaksjon som involverer kombinerings av forbindelsen med formel 1 eller et salt derav med en 2-fluorfenolforbindelse med formel 2 i nær- været av en base for å gi en forbindelse med formel 3 eller
25 et salt derav.

Forbindelsen med formel 1 og salter derav kan fremstilles ved i og for seg kjente teknikker eller ved de metodene som er beskrevet heri. 2-fluorfenolforbindelsen er enten kommersielt tilgjengelig eller den kan lett syntetiseres ved i og for seg
30 kjente teknikker.

I en utførelsesform benyttes et lett overskudd av 2-

fluorfenolforbindelsen basert på mengden av forbindelsen med formel 1. I en utførelsesform benyttes rundt 1,0 til rundt 2,0 ekvivalenter av 2-fluorfenolforbindelsen og i en annen utførelsesform benyttes rundt 1,0 til 1,5 ekvivalenter.

- 5 Typisk blir forbindelsen med formel 1 oppløst i et inert oppløsningsmiddel og så satt til 2-fluorfenolforbindelsen og en base. I en utførelsesform benyttes et overskudd av base basert på mengden av forbindelsen med formel 1. I en utførelsesform benyttes fra rundt 2,0 til rundt 4,0 ekvivalenter av basen og i en annen utførelsesform benyttes rundt 3,0 ekvivalenter. I en utførelsesform er basen et alkalimetallkarbonat og i en spesiell utførelsesform, kaliumkarbonat. Eksempler på inerte fortynningsmidler inkluderer acetonitril.

- 15 Dannelsen av forbindelsen med formel 3 eller et salt derav gjennomføres typisk ved en temperatur i området rundt 40 °C til rundt 60 °C; og i en utførelsesform ved en temperatur i området rundt 45 °C til rundt 55 °C i rundt 5 til rundt 24 timer. Reaksjonsblandingen tillates så avkjøling til romtemperatur.

- 20 Når dannelsen av forbindelsen med formel 3 eller et salt derav i det vesentlige er ferdig, kan supernatanten separeres fra basen og andre faststoffer og benyttes i det neste trinnet. Alternativt kan det resulterende produktet isoleres og renses ved konvensjonelle prosedyrer før debeskyttelsestrinnet.
- 25

- Forbindelsen med formel 1 har en avspaltbar gruppe, angitt som «L», som er en funksjonell gruppe eller et funksjonelt atom som kan fortrenses av en annen funksjonell gruppe eller et atom i en substitusjonsreaksjon, som en nukleofil substitusjonsreaksjon. Som eksempler inkluderer representative, avspaltbare grupper halogener (f.eks. klor-, brom- og jodgrup-
- 30

per); sulfonsyreestergrupper, som mesylat, tosylat, brosylat, nosylat og liknende; og acyloksygrupper, som acetoksy, trifluoracetoksy og liknende. Av spesiell interesse er sulfonsyreestergrupper som kan angis ved formelen

5 -OS(O₂)-R, der R er -C₁₋₄alkyl eller fenyl og fenylgruppen kan være substituert med

-C₁₋₄alkyl, halo eller nitro. I en spesiell utførelsesform er den avspaltbare gruppen

-OS(O₂)-CH₃ eller -OS(O₂)-4-metylphenyl.

10 Forbindelsene med formel 1 og formel 3 har en amino-beskyttende gruppe, som er angitt som «P», som er en gruppe kovalent bundet til den aminofunksjonelle gruppen som forhindrer at den funksjonelle gruppen undergår en uønsket reaksjon, men som tillater at den funksjonelle gruppen kan rege-

15 nereres (dvs. debeskyttes eller avblokkeres) ved behandling av den beskyttende gruppen med en egnet reagens. Representative amino-beskyttende grupper inkluderer, men er ikke begrenset til t-butoksy-karbonyl (Boc), trityl (Tr), benzyloksykarbonyl (Cbz), 9-fluorenylmetyloksykarbonyl (Fmoc), formyl,

20 trimetylsilyl (TMS), t-butyldimetylsilyl (TBS) og liknende. I en spesiell utførelsesform er den amino-beskyttende gruppen Boc. Andre representative amino-beskyttende grupper er beskrevet for eksempel av T. W. Greene og G. M. Wuts i *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tredje utgave, Wiley, New
25 York, 1999.

Det andre trinnet i prosessen er et debeskyttelsestrinn som involverer fjerning av den amino-beskyttende gruppen P fra forbindelsen med formel 3 eller et salt derav, for å gi en forbindelse med formel I eller et salt derav. Standard debeskyttelsesteknikker og reagenser som TFA (alene eller i
30 DCM) eller HCl (i 1,4-dioksan eller etanol) benyttes for å fjerne P-gruppen. For eksempel kan en Boc-gruppe fjernes ved

bruk av en sur reagens som saltsyre, trifluoreddiksyre og liknende; mens en Cbz-gruppe kan fjernes ved å benytte katalytiske hydrogeneringsbetingelser som H_2 (1 atm), 10 % Pd:C i et alkoholisk oppløsningsmiddel.

- 5 Typisk blir forbindelsen med formel 3 og den debeskyttende reagensen kombinert, eventuelt i et inert fortynningsmiddel. En overskytende mengde av reagens benyttes. I en utførelsesform benyttes rundt 5,0 til rundt 25,0 ekvivalenter av reagensen basert på mengden av forbindelsen med formel 3; og i
10 en annen utførelsesform fra rundt 10,0 til rundt 20,0 ekvivalenter av reagensen.

- Dette debeskyttelsestrinnet gjennomføres typisk ved en temperatur i området rundt 10 °C til rundt 30 °C og i en utførelsesform ved en temperatur i området rundt 15 °C til rundt 25
15 °C i rundt 20 til rundt 28 timer, og i en utførelsesform, i rundt 24 timer eller over natten, eller inntil reaksjonen i det vesentlige er ferdig. I en utførelsesform er det debeskyttende midlet TFA eller HCl i EtOH.

- Når dannelsen av forbindelsen med formel I eller et salt derav i det vesentlige er ferdig kan det resulterende produktet
20 isoleres og renses ved konvensjonelle prosedyrer. Forbindelsen med formel I kan krystalliseres ved ytterligere behandling med etylacetat og etanol og eventuelt omkrystalliseres med isopropanol og vann.

- 25 Fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med formel 1 eller et salt derav gjennomføres i to trinn. Det første trinnet av prosessen er en boranreduksjonsreaksjon som involverer kombinerings av en ekvivalent av en forbindelse med formel 4 eller et salt derav med én eller flere ekvivalenter av
30 et reduksjonsmiddel for å gi en forbindelse med formel 5 eller et salt derav.

Typisk blir reduksjonsmidlet langsomt satt til blandingen av forbindelsen med formel 4 i et inert fortynningsmiddel som tetrahydrofuran. I en utførelsesform blir rundt 1,5 til 2,5 ekvivalenter av reduksjonsmidlet benyttet, basert på mengden av forbindelsen med formel 4; og i en annen utførelsesform benyttes rundt 2,0 ekvivalenter.

Forbindelsen med formel 4, for eksempel 4-(2-karboksyfenyl)piperidin-1-karboksyl-syre t-butylester (P=Boc) er kommersielt tilgjengelig. Egnede reduksjonsmidler inkluderer borandimetylsulfidkompleks, 9-borabisyklo[3.3.1]nonan, boran 1,2-bis(t-butyl-tio)etankompleks, boran t-butylaminkompleks, boran di(t-butyl)fosfinkompleks, boran-tetrahydrofurankompleks og så videre. I en spesiell utførelsesform er reduksjonsmidlet borandimetylsulfidkompleks eller boran-tetrahydrofurankompleks.

Dannelsen av forbindelsen med formel 5 gjennomføres typisk ved en temperatur i området rundt 20 °C til rundt 70 °C; og i en utførelsesform omrøres det hele kort ved romtemperatur med etterfølgende oppvarming til 40 °C til 60 °C i et tidsrom i området 40 til 120 minutter og i en utførelsesform 60 minutter, eller inntil dannelsen av forbindelsen med formel 5 i det vesentlige er fullført. Reaksjonen gjennomføres typisk under nitrogen. Når dannelsen av forbindelsen med formel 5 i det vesentlige er ferdig kan reaksjonen quenches og det resulterende produktet så isoleres og renses ved konvensjonelle prosedyrer.

Det andre trinnet i prosessen involverer konvertering av hydroksylgruppen i forbindelsen med formel 5 eller et salt derav, til en avspaltbar gruppe L, for å gi en forbindelse med formel 1 eller et salt derav.

Typisk blir en ekvivalent av en forbindelse med formel 5 kom-

binert med én eller flere ekvivalenter av en reagens egnet for konvertering av hydroksylgruppen til en avspaltbar gruppe. I en utførelsesform benyttes rundt 1,0 til 1,7 ekvivalenter av reagensen basert på mengden forbindelse med formel 5; og i en annen utførelsesform benyttes rundt 1,1 til rundt 1,5 ekvivalenter.

Dannelsen av forbindelsen med formel 1 eller et salt derav gjennomføres typisk ved en temperatur i området rundt -10°C til rundt 10°C ; og i en utførelsesform ved rundt 0°C i et tidsrom fra 40 til 120 minutter, og i en utførelsesform fra 60 til 90 minutter, eller inntil dannelsen av forbindelsen med formel 1 eller et salt derav i det vesentlige er ferdig. Reaksjonen gjennomføres typisk under nitrogen. Når dannelsen av forbindelsen med formel 1 eller et salt derav i det vesentlige er ferdig, kan det resulterende produktet isoleres og/eller renses ved konvensjonelle prosedyrer.

Egnede reagenser for omdanning av hydroksylgruppen til en halogenavspaltbar gruppe inkluderer halogeneringsmidler som tionylklorid eller fosfortriklorid (der $L=\text{Cl}$); karbon-tetrabromid (med trifenyfosfin eller kaliumkarbonat), hydrogenbromid eller fosfortribromid (der $L=\text{Br}$); cesiumjodin (med aluminiumtriklorid (der $L=\text{I}$)); og så videre.

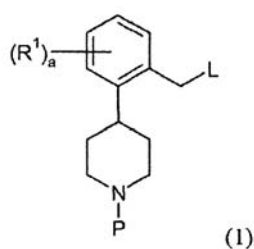
Egnede reagenser for konvertering av hydroksylgruppen til en sulfonsyreester-avspalt-bar gruppe inkluderer p-toluensulfonylklorid (som danner et tosylat der $L=-\text{OS}(\text{O}_2)-4\text{-metylfenyl}$), metansulfonsyreanhydrid (som danner et mesylat der $L=-\text{OS}(\text{O}_2)-\text{CH}_3$), p-brombensensulfonylklorid (som danner et brosylat der $L=-\text{OC}(\text{O})-4\text{-bromfenyl}$), p-nitrobensensulfonylklorid (som danner et nosylat der $L=-\text{OC}(\text{O})-4\text{-nitrofenyl}$), og så videre. Denne reaksjonen gjennomføres typisk i en egnet base. I en utførelsesform blir rundt 1,2 til 1,8 ekvivalenter av basen benyttet basert på mengden

av forbindelse med formel 5; og i en annen utførelsesform benyttes rundt 1,4 til 1,6 ekvivalenter. Eksempler på baser som benyttes med slike reagenser inkluderer sekundære alkyl-aminer som N,N-diisopropyletylamin og tertiære aminer som trietylendiamin.

Egnede reagenser for konvertering av hydroksylgruppen til en acyloksygruppe-avspaltbar gruppe inkluderer acetylklorid (der L=acetoksy eller $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$), trifluor-acetylklorid (der L=trifluoracetoksy $-\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3$), og så videre. Slike reagenser benyttes typisk med et inert fortynningsmiddel som tetrahydrofuran.

I en utførelsesform er reagensen for konvertering av hydroksylgruppen p-toluen-sulfonylklorid eller metansulfonsyreanhydrid. Ytterligere detaljer ved denne reaksjonen er beskrevet for eksempel av Hartung et al. (1997) i Synthesis 12:1433-1438.

Visse av mellomproduktene som er beskrevet heri er antatt å være nye og i henhold til dette er slike forbindelser et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen og inkluderer for eksempel en forbindelse med formel 1:



eller et salt derav, der: L er brom, jod eller $-\text{OS}(\text{O}_2)-\text{R}$, der R er $-\text{C}_{1-4}$ alkyl eller fenyl og fenyl eventuelt er substituert med $-\text{C}_{1-4}$ alkyl, halo eller nitro; a er 0, 1, 2, 3 eller 4; hver R uavhengig er halo eller trifluormetyl; og P er en aminobeskyttende gruppe, spesielt en av de som er definert i

krav 17. I en spesiell utførelsesform er L -OS(O₂)-R og R er metyl eller 4-metyl-fenyl; a er 0; og P er t-butoksykarbonyl.

Ytterligere detaljer hva angår spesifikke reaksjonsbetingelser og andre prosedyrer for fremstilling av representative
 5 forbindelser av oppfinnelsen eller mellomprodukter derav, er beskrevet i eksemplene nedenfor.

EKSEMPLER

De følgende fremstillingene og eksemplene er gitt for å illustrere spesifikke utførelsesformer av oppfinnelsen. Disse
 10 spesifikke utførelsesformene er imidlertid ikke ment å begrense oppfinnelsens ramme på noen måte hvis ikke annet spesielt er sagt.

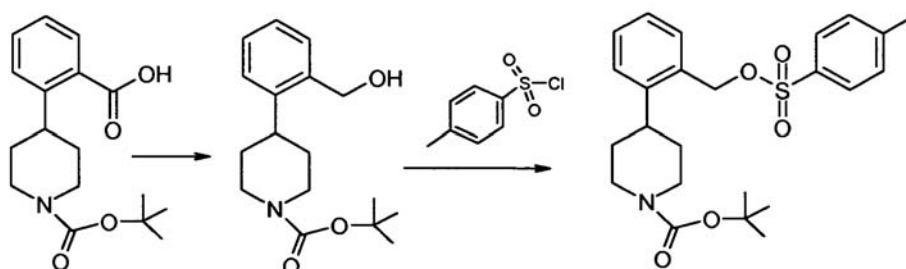
De følgende forkortelsene har de følgende betydningene hvis ikke annet spesielt er sagt og alle andre forkortelser som
 15 benyttes heri og som ikke er definert, har sin vanlige betydning:

	AcOH	eddiksyre
	Boc	t-butoksykarbonyl
	DCM	diklormetan (dvs. metylenklorid)
20	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
	EtOAc	etylacetat
	EtOH	etanol
	IPA	isopropylalkohol
	IPAc	isopropylacetat
25	MeCN	acetonitril (CH ₃ CN)
	MeOH	metanol
	TFA	trifluoreddiksyre
	THF	tetrahydrofuran
	TsCl	p-toluensulfonylklorid eller 4-
30		metylbenzensulfonylklorid

Alle andre forkortelser som benyttes heri, men som ikke er definert har sine standard, generelle aksepterte betydninger. Hvis ikke annet er sagt, er alle materialer som reagenser, utgangsstoffer og oppløsningsmidler, ervervet fra kommersielle leverandører (som Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haen og liknende) og ble benyttet uten ytterligere rensing.

Fremstilling 1

4-2-(toluen-4-sulfonyloksymetyl)fenyl]piperidin-1-karboksylysyre t-butylester



4-(2-karboksyfenyl)piperidin-1-karboksylysyre t-butylester (5,0 g, 16 mmol, 10 ekv.) og THF (130 ml, 1,7 mol ble kombinert ved romtemperatur under nitrogen. Borandimetylsulfidkompleks (2,9 ml, 33 mmol, 2,0 ekv.) ble dråpevis tilsatt og blandingen ble omrørt i 5 minutter og så varmet opp til tilbakebake i 1 time. Blandingene ble avkjølt til romtemperatur og reaksjonen quenched dråpevis med 40 ml MeOH og så konsentrert ved rotasjonsfordamping. Materialet ble azeotropert med 2 x 40 ml MeOH. Blandingene ble så fortynnet med 100 ml EtOAc og vasket med 2x50 ml 1 M HCl, så 2x50 ml NaHCO₃ og så 1x50 ml mettet, vandig NaCl. Det organiske sjiktet ble tørket over vannfri Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum for å oppnå 4,8 g 4-(2-hydroksy-metylphenyl)piperidin-1-karboksylysyre t-butylester som en klar, lysegul olje, som størknet ved henstand.

¹H NMR (CDCl₃) [δ] (ppm) 7,34 - 7,22 (m, 3H); 7,19 (dt, J=

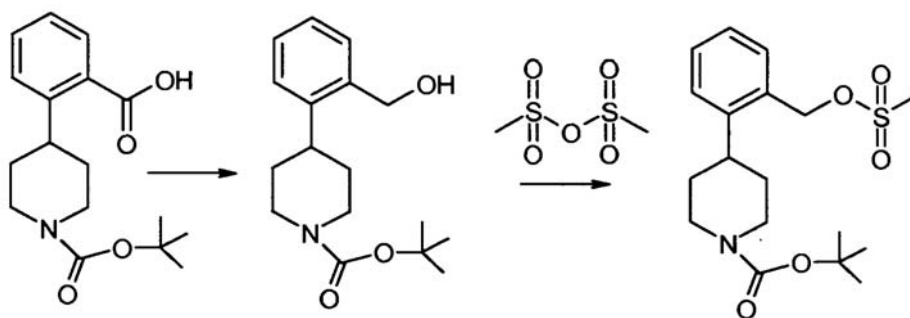
1,6 Hz, 7,2, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,32-4,14 (m, 2H); 3,00 (tt, J= 4,0 Hz, 12,0, 1H); 2,80 (t, J= 11,6 Hz, 2H); 1,78- 1,56 (m, 4H); 1,47 (m, 9H).

4-(2-hydroksymetylfenyl)piperidin-1-karboksylysyre t-butyl ester (0,4 g, 1,0 mmol, 1,0 ekv.) og trietylendiamin (220 mg, 2,0 mmol, 1,4 ekv.) ble oppløst i DCM (11 ml, 170 mmol). Blandingen ble avkjølt til 0 °C under nitrogen, TsCl (290 mg, 1,5 mmol, 1,1 ekv.) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved 0 °C i ytterligere 60 minutter. Blandingen ble fortynnet med 50 ml EtOAc og så vasket med 2x25 ml vann. Det organiske sjiktet ble tørket over vannfri Na₂SO₄, filtrert og konsentrert ved rotasjonsfordampning for å gi 500 mg av tittelforbindelsen, som ble benyttet uten ytterligere rensing.

¹H NMR (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).

Fremstilling 2

4-(2-metansulfonyloksymetylfenyl)piperidin-1-karboksylysyre t-butylester



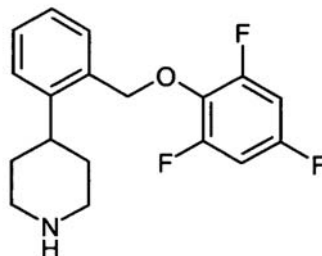
4-(2-karboksyfenyl)piperidin-1-karboksylysyre t-butylester (5,0 g, 160 mmol,

1,0 ekv.) og THF (100 ml, 1,0 mmol) ble kombinert ved romtemperatur under nitrogen. 1,0M boran-THF-kompleks i THF (32,7 ml, 32,7 mmol, 2,0 ekv.) ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter (5 °C eksoterm, gassutvikling). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 minutter og så varmet opp til 50 °C i 1 time. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og reaksjonen quenched langsomt med 30 ml MeOH (mild eksoterm, signifikant gassutvikling) og så konsentrert ved rotasjonsfordamping. Materialet ble azeotropert med 2x50 ml MeOH. Råproduktet ble oppløst i EtOAc (100 ml, 1 mol), vasket med 50 ml NaHCO₃ og så med 50 ml mettet vandig NaCl. Det organiske sjiktet ble tørket over vannfri Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under vakuum for å gi 4,4 g 4-(2-hydroksymetylfenyl)piperidin-1-karboksylysyre t-butylester som en klar, lysegul olje som størknet ved henstand.

4-(2-hydroksymetylfenyl)piperidin-1-karboksylysyre t-butyl ester (50,0 g, 172 mmol, 1,0 ekv.) ble oppløst i DCM (500 ml, 8 000 mmol). Blandingen ble avkjølt til 0 °C under nitrogen og metansulfonsyreanhydrid (44,8 g, 257 mmol, 1,5 ekv.) ble tilsatt i en porsjon. DIPEA (47,8 ml, 274 mmol, 1,6 ekv.) ble dråpevis tilsatt i løpet av 5 minutter og blandingen omrørt ved 0 °C i 90 minutter. Vann (400 ml, 20 mol) ble tilsatt og blandingen omrørt i 5 min. Fasene ble separert og det organiske sjiktet ble vasket med 300 ml vann, tørket over Na₂SO₄ og oppløsningsmidlet så fjernet for å gi 70 g av titteforbindelsen som en tykk olje, som ble benyttet uten ytterligere rensing.

¹H NMR (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).

EKSEMPEL 1

4-2-(2,4,6-trifluorfenoksymetyl)fenyl]piperidin

4-[2-(toluen-4-sulfonyloksymetyl)fenyl]piperidin-1-

5 karboksylsyre t-butyl ester (2,1 g, 4,7 mmol, 1,0 ekv.) ble
 oppløst i MeCN (46 ml, 890 mmol) og satt til K₂CO₃ (1,9 g,
 14 mmol, 3,0 ekv.) og 2,4,6-trifluorfenol (1,0 g, 7,0 mmol,
 1,5 ekv.). Blandingen ble ristet ved 50 °C over natten og så
 avkjølt til romtemperatur. Supernatanten ble separert fra
 10 K₂CO₃ og andre faststoffer. TFA (7 ml, 90 mmol, 20,0 ekv.)
 ble satt til supernatanten og blandingen ristet over natten
 ved romtemperatur. Oppløsningen ble så konsentrert for å gi
 en uren rest. Denne ble oppløst i 5,0 ml AcOH:H₂O 1:1 og så i
 ytterligere 2,0 ml AcOH, filtrert og renset ved preparativ
 15 HPLC for å gi tittelforbindelsen som et TFA-salt i en mengde
 av 1,3 g med renhet 97,5 %.

MS *m/z*: [M+H]⁺ beregnet for C₁₈H₁₈F₃NO, 322,13; funnet 322,2.

¹H NMR (CDCl₃) [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,
 20 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).

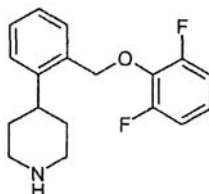
*Syntese av 4-[2-(2,4,6-trifluorfenoksymetyl)fenyl]piperidin
 som et HCl-salt*

25 4-(2-metansulfonyloksymetyl)fenyl]piperidin-1-karboksylsyre t-

butyl ester (27,0 g, 60,6 mmol, 1,0 ekv.) ble oppløst i 540 ml MeCN og satt til K_2CO_3 (35 mg, 180 mmol, 3,0 ekv.) og 2,4,6-trifluorfenol (13,5 g, 90,9 mmol, 1,5 ekv.). Blandingen ble omrørt heftig ved 50 °C i 6 timer, fjernet fra varmen og
5 omrørt over natten. Blandingen ble avkjølt ved romtemperatur og fortynnet med 700 ml EtOAc og 700 ml vann. Fasene ble separert og det organiske sjiktet vasket to ganger med 2 x 400 ml 1,0 M NaOH i vann og 1 x 400 ml mettet vandig NaCl, så tørket over Na_2SO_4 hvorefter oppløsningsmidlet ble fjernet
10 for å gi 25,0 g uren 4-[2-(2,4,6-trifluorfenoksymetyl)-fenyl]piperidin-1-karboksytsyre t-butyl ester. Råproduktet ble kombinert med mindre skalaforsøk for til sammen 30 g og rensset ved kromatografi (0-10 % EtOAc i heksaner) for å gi 22,0 g 4-[2-(2,4,6-trifluorfenoksymetyl)fenyl]piperidin-1-
15 karboksytsyre t-butyl ester (22,0 g).

T-butylesteren (22,0 g, 31,3 mmol, 1,0 ekv.) ble kombinert med 1,25M HCl i EtOH (250 ml, 310 mmol, 10,0 ekv.). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 8 timer, så lagret ved -10 °C i rundt 48 timer. Mesteparten av oppløsningsmidlet ble
20 fjernet ved rotasjonsfordamping. Til den resulterende, tykke oppslemmingen ble det satt 80 ml EtOAc fulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 timer. Den første avlingen ble isolert ved filtrering og filterkaken vasket med 20 ml EtOAc og tørket for å gi 8,5 g av tittelforbindelsen som et hydrokloridsalt med en renhet >99 % i form
25 av et hvitt faststoff. HPLC av filtratet viste ~25 % produktareal. For den andre avlingen ble oppløsningsmidlet fjernet ved rotasjonsfordamping og det resulterende faststoffet (~10 g) ble slemmet opp i 40 ml EtOAc, først ved romtemperatur og
30 så ved 60 °C og nok en gang ved romtemperatur for å gi 1,7 g av tittelforbindelsen som et hydrokloridsalt med en renhet på >99 %.

EKSEMPEL 2

4-[2-(2,6-difluorfenoksymetyl)fenyl]piperidin

5 4-[2-(toluen-4-sulfonyloksymetyl)fenyl]piperidin-1-karboksylsyre t-butyl ester
(225 mg, 505 μmol , 1,0 ekv.) ble oppløst i MeCN (5,0 ml, 97 mmol) og satt til K_2CO_3 (210 mg, 1,5 mmol, 3,0 ekv.) og 2,6-difluorfenol (98 mg, 760 μmol , 1,5 ekv.). Blandingen ble ris-
10 tet ved 50 °C over natten og så avkjølt til romtemperatur. Supernatanten ble separert fra K_2CO_3 og andre faststoffer.

TFA (800 μl , 10 mmol, 20,0 ekv.) ble satt til supernatanten og blandingen ristet over natten ved romtemperatur. Oppløsningen ble så konsentrert for å gi en uren rest. Denne ble
15 oppløst i 1,5 ml AcOH:H₂O 1:1 og så i ytterligere 0,3 ml AcOH, filtrert og rensset ved preparativ HPLC for å gi tittel-forbindelsen i en mengde av 115 mg som et TFA-salt med renhet 95 %. MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}$, 304,14; funnet 304,2.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I

5

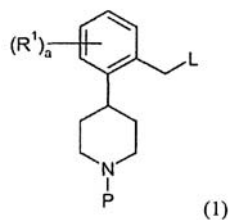


eller et salt derav, der: a er 0, 1, 2, 3 eller 4; hver R^1 uavhengig er halo eller trifluormetyl; R^3 er hydrogen, halo eller $-C_{1-6}$ alkyl; R^4 , R^5 og R^6 uavhengig er hydrogen eller halo; k a r a k t e r i s e r t v e d a t

den omfatter:

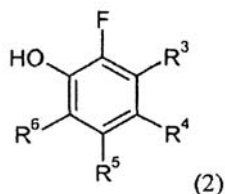
10

(a) omsetning av en forbindelse med formel 1:



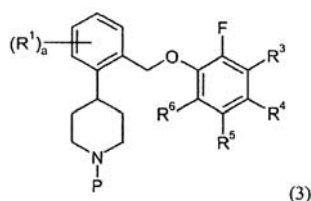
15

eller et salt derav, med en forbindelse med formel 2:



i nærværet av en base, for å gi en forbindelse med formel 3:

20



eller et salt derav, der L er en avspaltbar gruppe og P er en aminobeskyttende gruppe; og

(b) fjerning av den amino-beskyttende gruppen P fra forbindelsen med formel 3 eller et salt derav, for å gi en forbindelse med formel I eller et salt derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at a er 0, R³ og R⁵ er hydrogen og R⁴ og R⁶ er fluor.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at L er valgt blant halogengrupper, sulfonsyre-estergrupper og acyloksygrupper.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, karakterisert ved at L er en sulfonsyreestergruppe med formelen -OS(O₂)-R, der R er -C₁-₄alkyl eller fenyl og fenylgruppen eventuelt er substituert med -C₁-₄alkyl, halo eller nitro.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, karakterisert ved at L er -OS(O₂)-CH₃ eller -OS(O₂)-4-metylfenyl.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at P er valgt blant t-butoksykarbonyl, trityl, benzyloksykarbonyl, 9-fluorenylmetoksy-karbonyl, formyl, trimetylsilyl og t-butyldimetylsilyl.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, karakterisert ved at P er t-butoksykarbonyl.

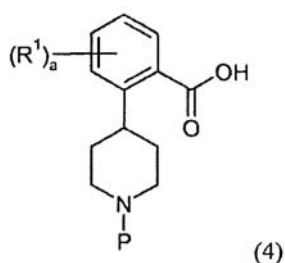
8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at basen i trinn (a) er et alkalimetallkarbonat.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t
v e d at alkalimetallkarbonatet er kaliumkarbonat.

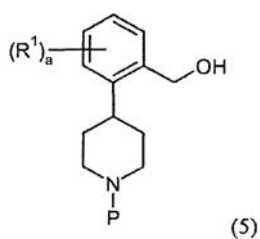
5 10. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at forbindelsen med formel 1 eller et salt derav
fremstilles ved en prosess omfattende trinnene:

(a') omsetning av en forbindelse med formel 4:

10



eller et salt derav, med et reduksjonsmiddel for å gi en
forbindelse med formel 5:



15

eller et salt derav; og

(b') konvertering av hydroksylgruppen av forbindelsen
med formel 5 eller et salt derav til en avspaltbar grup-
pe L for å gi en forbindelse med formel 1 eller et salt
20 derav.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t
v e d at a er 0.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t
v e d at L er valgt blant halogengrupper, sulfonsyre-
estergrupper og acyloksygrupper.

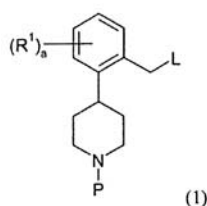
13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t
v e d at L er en sulfonsyreestergruppe med formelen -
OS(O₂)-R, der R er -C₁₋₄alkyl eller fenyl og fenylgruppen
eventuelt er substituert med -C₁₋₄alkyl, halo eller ni-
tro.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, k a r a k t e r i s e r t
v e d at L er -OS(O₂)-CH₃ eller -OS(O₂)-4-metylfenyl.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t
v e d at reduksjonsmidlet er borandimetylsulfid-
kompleks eller borantetrahydrofurankompleks.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t
v e d at
p-toluensulfonylchlorid eller metansulfonsyreanhydrid be-
nyttes i trinn (b').

17. Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formel
1:



eller et salt derav, der: L er brom, jod eller -(OS(O₂)-
R, der R er -C₁₋₄alkyl eller fenyl og fenylet eventuelt
er substituert med -C₁₋₄alkyl, halo eller nitro; a er 0,
1, 2, 3 eller 4; hver R¹ uavhengig er halo eller
trifluormetyl; og P er en aminobeskyttende gruppe valgt
blant t-butoksykarbonyl, trityl, benzyloksykarbonyl, 9-

fluorenylmetoksykarbonyl, formyl, trimetylsilyl og t-butylldimetyl-silyl.

18. Forbindelse ifølge krav 17, k a r a k t e r i s e r t
v e d at L er

5 -OS(O₂)-R og R er metyl eller 4-metyl-fenyl; a er 0; og
P er t-butoksy-karbonyl.