



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 536**

51 Int. Cl.:  
**C07D 207/16** (2006.01)  
**C07C 251/24** (2006.01)  
**C07C 237/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06805861 .9**  
96 Fecha de presentación : **26.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1931629**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54 Título: **Síntesis de inhibidores de renina que involucran una reacción de cicloadición.**

30 Prioridad: **28.09.2005 GB 0519764**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.05.2011**

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Mickel, Stuart, John y**  
**Marterer, Wolfgang**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

**ES 2 358 536 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).

## DESCRIPCIÓN

Síntesis de inhibidores de renina que involucran una reacción de cicloadición.

Campo de la invención

- 5 La invención se relaciona con un nuevo proceso, con nuevas etapas de proceso y con nuevos intermediarios útiles en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, especialmente inhibidores de renina.

Antecedentes de la invención

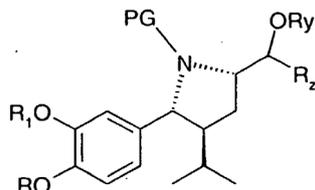
- 10 La renina pasa desde los riñones al torrente sanguíneo donde afecta la escisión del angiotensinógeno, liberando al decapeptido angiotensina I que es luego escindido en los pulmones, los riñones y otros órganos para formar el octapéptido angiotensina II. El octapéptido incrementa la presión sanguínea tanto directamente por medio de vasoconstricción arterial como indirectamente por medio de la liberación desde las glándulas adrenales de la hormona aldosterona que retiene al ión sodio, acompañado por un incremento en el volumen de fluido extracelular cuyo incremento puede ser atribuido a la acción de la angiotensina II. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina conducen a una reducción en la formación de angiotensina I, y consecuentemente se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esa hormona peptídica activa es una causa directa del efecto hipotensivo de los inhibidores de la renina.

15 Con compuestos tales como (con nombre INN) aliskireno ((2S, 4S, 5S, 7S)-5-amino-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metilnonanamida), se ha desarrollado un nuevo antihipertensivo que interfiere con el sistema renina - angiotensina al comienzo de la biosíntesis de la angiotensina II.

- 20 Como el compuesto contiene 4 átomos de carbono quirales, la síntesis del compuesto enantioméricamente puro es bastante demandante. Por lo tanto, son bienvenidas rutas modificadas de síntesis que permitan una síntesis más conveniente de este tipo sofisticado de moléculas.

Es por lo tanto un problema a ser resuelto por la presente invención el proporcionar nuevas rutas de síntesis y nuevos intermediarios que permitan un acceso conveniente y eficiente a esta clase de compuestos.

- 25 En la búsqueda de rutas más eficientes para la fabricación de inhibidores de renina tales como el aliskireno, se encontró que pirrolidinas como las mostradas más abajo y derivados de las mismas pueden ser intermediarios muy útiles en la síntesis de tales inhibidores de renina.



en donde

- 30 R es hidrógeno, alquilo o alcoxilquilo;

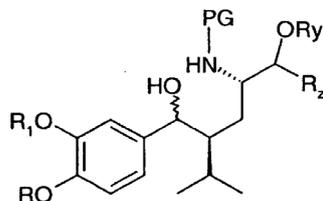
R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo o alcoxilquilo;

Ry es hidrógeno o preferiblemente un grupo de protección de hidroxilo;

R<sub>z</sub> es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y

- 35 PG es un grupo de protección de amino, especialmente uno removible por hidrólisis, por ejemplo alcocarbonilo inferior, tal como tert-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

- 40 Estas pirrolidinas y los métodos para sintetizar inhibidores de renina son descritos con detalle en la solicitud GB no. 0511686.8 y en la solicitud PCT resultante PCT/EP2006/005370. El anillo de pirrolidina bloquea la estereoquímica para posteriores conversiones que eventualmente producen las unidades estructurales amina e hidroxilo con la estereoquímica deseada. Sin embargo, aunque este proceso funciona bien y tiene ciertas ventajas, los intermediarios de pirrolidina se preparan a partir de compuestos de amino alcohol de la siguiente fórmula



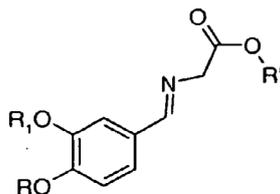
Estos compuestos son accesibles utilizando una síntesis bastante larga partiendo del ácido pirolglutámico. Se hace referencia a la solicitud PCT EP2005/009347 publicada como WO2006/024501 donde se preparan derivados de amino cetona de tales compuestos que pueden ser convertidos en el respectivo amino alcohol.

- 5 MEALY N E ET AL: "ALISKIREN FUMARATE ANTIHYPERTENSIVE" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 26, no. 12, 2001, páginas 1139 - 1148, XP009017211 ISSN: 0377-8282 divulga diferentes aproximaciones de síntesis para obtener Aliskireno como se expone en los esquemas 1 a 7.

Resumen de la Invención

- 10 Se ha encontrado ahora que intermediarios útiles de pirrolidina son accesibles a través de una ruta mucho más corta, reduciendo así el número de etapas totales para producir inhibidores adecuados de renina en forma considerable.

En un primer y muy relevante aspecto, la invención se relaciona con un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula III,



(III)

- 15 en donde

R es alquilo;

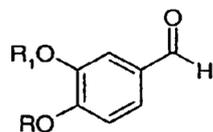
R<sub>1</sub> es alcoxialquilo; y

R' es hidrógeno, alquilo o aralquilo;

o una sal del mismo;

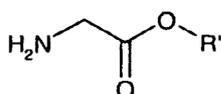
- 20 comprendiendo dicha fabricación (preferiblemente consistiendo de)

la reacción de un compuesto de la fórmula I,



(I)

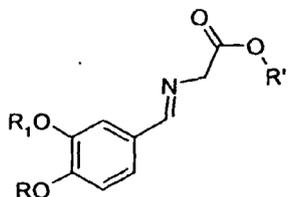
en donde R y R<sub>1</sub>, son como se definió para un compuesto de la fórmula III, con un compuesto de glicina de fórmula II



(II)

en donde R' es como se definió para un compuesto de la fórmula III, con el propósito de producir la función imina. Esta etapa del proceso como tal, así como un compuesto de la fórmula III (y sus modalidades preferidas como se describe más adelante), o una sal del mismo, también forman parte de las modalidades de la invención.

En otro aspecto, la presente invención está relacionada con el uso de un compuesto de la fórmula III



(III)

5

en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxilquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, especialmente metilo;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo o alcoxilquilo, preferiblemente alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>, especialmente 3-metoxipropilo;

10 R' es alquilo o aralquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquil fenilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> o bencilo, especialmente etilo;

o una sal del mismo, para la preparación de inhibidores de renina.

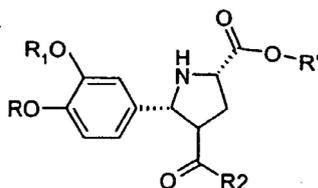
15 Tanto el reactivo de fórmula I como el de fórmula II se encuentran ambos comercialmente disponibles con proveedores tales como Aldrich o Fluka, o pueden obtenerse por métodos bien conocidos en el arte. Por ejemplo el aldehído de fórmula I se puede preparar de acuerdo con los métodos divulgados en Goeschke R. et al, Helv. Chimica Acta, 2003, 86(8), 2848 y en Goeschke R. EP-A-678503.

20 La formación de imina procede por medio de cualquier método conocido con el propósito de obtener el compuesto de fórmula III. Preferiblemente se lleva a cabo la reacción bajo condiciones básicas o ácidas, más preferiblemente condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente bases orgánicas, más preferiblemente una base nitrogenada, aún más preferiblemente una base nitrogenada terciaria. Ejemplos de la base nitrogenada terciaria incluyen trimetilamina, DBU y trietilamina diisopropiletilamina. La reacción se puede llevar a cabo en cualquier solvente adecuado, preferiblemente un solvente aprótico tal como un solvente aromático o uno halogenado, más preferiblemente cloruro de metileno o tolueno. Apropiadamente, se lleva a cabo la reacción con el fin de remover cualquier agua formada durante la reacción, preferiblemente se remueve al agua concomitantemente. El medio adecuado para remover el agua incluye a cualquiera de los agentes de secado, tales como sulfato de magnesio o sulfato de sodio, o tamices moleculares o destilación azeotrópica. El tiempo de reacción y la temperatura se escogen de tal manera que lleven la reacción hasta completarse en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente se puede llevar a cabo la reacción a 0 °C hasta 25 reflujo, preferiblemente 0 hasta 40° C, más preferiblemente 15 - 30 ° C, tal como temperatura ambiente, durante 1 h hasta 48 h, preferiblemente 5 h hasta 36 h, lo más preferible 17 hasta 30 h, tal como 24 h.

30

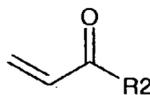
Otra modalidad importante de la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula III como se definió anteriormente, o una sal del mismo. Se puede utilizar un compuesto de la fórmula III, entre otros, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, preferiblemente inhibidores de renina tales como aliskireno, especialmente como se describe a continuación.

35 En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis incluye como etapa adicional o como síntesis individual la fabricación de un compuesto de fórmula IV



(IV)

en donde R, R<sub>1</sub> y R' son como se definió para un compuesto de la fórmula III anterior y en donde R<sub>2</sub> es alquilo, o una sal del mismo, con el propósito de formar el anillo de pirrolidina, comprendiendo dicha fabricación (preferiblemente consistiendo de) someter un compuesto de la fórmula III, especialmente sintetizado como en la etapa precedente, a una reacción de cicloadición con una especie carbonilo α,β-insaturado de fórmula (V)



(V)

5

en donde R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV anterior. Esta etapa del proceso como tal, así como un compuesto de la fórmula IV (y sus modalidades preferidas como se describe más adelante), o una sal del mismo, también forma modalidades de la invención.

10

La cicloadición es típicamente una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Procede por medio de cualquier método conocido con el propósito de obtener el compuesto de fórmula IV. En particular se hace referencia a las siguientes referencias de la literatura que describen reacciones de cicloadición: Coldham I y Hufton R., Chem. Rev., 2005, 105, 2765 - 2810, Husinec S y Savic, V., Tetrahedron Asymmetry 2005, 16, 2047 - 2061, Barr D. A. et al, Tetrahedron, 51, 273 - 294, Dikshit D. K. et al, Tetrahedron Letters 2001, 42, 7891 - 7892, Nyerges M., et al, Synthesis, 2002, 1823 - 1828, Garner, P. et al, Tetrahedron Letters, 2005, 46, 5181 - 5185. Con respecto a Coldham I y Hufton R., se refiere al capítulo 3 específicamente donde se describen diferentes métodos para utilizar materiales de partida de imina, en particular prototropía y metalación, de los cuales se prefiere la metalación. De este modo, cualquiera de los métodos descritos en el capítulo 3.2 es particularmente adecuado.

15

20

Preferiblemente se lleva a cabo la reacción bajo condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente bases orgánicas más preferiblemente una base nitrogenada, incluso más preferiblemente una base nitrogenada terciaria. Los ejemplos de la base nitrogenada terciaria incluyen trietilamina, DBU, diisopropilamina, quinina, TMEDA y trimetilamina. La reacción se puede llevar a cabo en cualquier solvente adecuado, preferiblemente un solvente aprótico tal como un solvente aromático, etérico o halogenado, más preferiblemente cloruro de metileno, DMSO, acetonitrilo, tetrahidrofurano o tolueno. Además, preferiblemente se lleva a cabo la reacción en presencia de un catalizador adecuado tal como un catalizador metálico. Los catalizadores metálicos adecuados están descritos en las referencias anteriormente citadas. El catalizador metálico es típicamente una sal, preferiblemente una sal de Li, Ag, Cu, Zn, Co y Mn, tal como una sal de Li<sup>I</sup>, Ag<sup>I</sup>, Cu<sup>II</sup>, Zn<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup> y Mn<sup>II</sup>, más preferiblemente una sal de Cu o de Ag. El anión puede ser cualquier anión adecuado conocido en el arte tal como un haluro, incluyendo flúor y cloro, trifluorometanosulfonato (triflato o OTf) y acetato (OAc). De este modo, los catalizadores metálicos adecuados incluyen AgF, AgOAc, AgOTf, LiBr, Cu(OTf)<sub>2</sub>, Zn(OTf)<sub>2</sub>, Zn(OAc)<sub>2</sub>, CoCl<sub>2</sub>, CoBr<sub>2</sub>, MnBr<sub>2</sub>, más preferiblemente AgOAc, AgOTf, Cu(OTf)<sub>2</sub> y Zn(OTf)<sub>2</sub>, aún más preferiblemente AgF, AgOAc o AgOTf, lo más preferible AgOAc. El tiempo de reacción y la temperatura se escogen con el propósito de llevar la reacción hasta el final en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente se puede llevar a cabo la reacción a -70 °C hasta reflujo, preferiblemente de 0 a 40 °C, más preferiblemente 15 - 30 °C, tal como temperatura ambiente, durante 15 min a 24 h, preferiblemente 30 min a 12 h, lo más preferible 1 h a 5 h, tal como 3 - 4 h. El compuesto puede ser convertido en la sal del ácido correspondiente por medio de métodos bien conocidos en el arte. Típicamente se añade a la amina el ácido escogido. El ácido puede ser cualquier ácido orgánico o inorgánico adecuado, preferiblemente un ácido inorgánico tal como HCl o un ácido orgánico tal como ácido tartárico o sus derivados, por ejemplo ácido di-O-toluol tartárico.

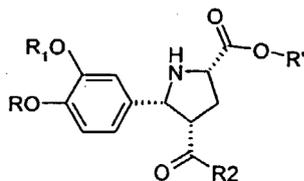
25

30

35

40

Cuando se lleva a cabo la etapa de reacción descrita anteriormente, los productos obtenidos son racémicos y todos los sustituyentes son estereoquímicamente cis entre sí. Es decir, la configuración sobre las posiciones C2 y C5 es siempre cis y la configuración sobre C4 es cis con relación a C2 y C5. Preferiblemente el compuesto de fórmula IV tiene la estereoquímica mostrada a continuación en la fórmula IVA.



(IVA)

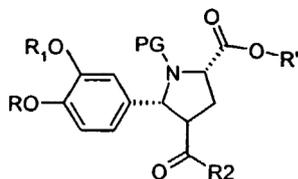
45

La quiralidad puede ser inducida llevando a cabo la reacción de cicloadición descrita anteriormente en presencia de un catalizador quiral formado por tratamiento con un aditivo, ver Husinec S. y Savic, V., Tetrahedron Asymmetry 2005, 16, 2047 - 2061. Por lo tanto, los aditivos adecuados incluyen fosfinas y bisfosfinas quirales, en particular

- bisfosfinas, tales como los compuestos 25, 29, 30, 31, 32, 33, 39, 46, 47, 48 divulgados en Husinec S. y Savic, V., oxazolinas quirales, tales como los compuestos 56 y 57 divulgados en Husinec S y Savic, V., ligandos derivados de efedrina, tales como los compuesto 15 divulgados en Husinec S. y Savic, V. y otros ligandos quirales, tales como los compuestos 20, 21, 22 y 23 divulgados en Husinec S. y Savic, V.. Preferiblemente se usa el ligando respectivo junto con el catalizador respectivo como se reporta en Husinec S y Savic, V. o como se reporta en Schreiber S. et al, J. Amer. Chem. Soc., 2003, 125, 10174, o como lo reportan Zhang X., et al., J. Amer. Chem. Soc., 2002, 124, 13400, o como lo reportan Jorgensen K. A. et al, J. Org. Chem., 2003, 68, 2583, o como lo describe Pfalz. A. et al, Synthesis, 2005, 1431. Los ligandos que se describen en estas referencias como los preferidos son también ligandos de escogencia en la presente solicitud. Como lo describen Schreiber S, et al, o Zhang et al, se sabe también que la escogencia del catalizador afecta la estereoquímica del sustituyente recientemente formado en las posiciones 2, 4 y 5 del anillo. Ambos isómeros ópticos pueden por lo tanto ser selectivamente preparados. Los isómeros ópticos pueden ser obtenidos también por medio de técnicas clásicas de resolución, por ejemplo cristalización fraccionada de una sal adecuada o por medio de separación cromatográfica de los isómeros ópticos empleando cromatografía sobre una columna quiral.
- 15 Como se mencionó anteriormente, cuando se lleva a cabo la reacción de cicloadición con o sin un aditivo quiral, la estereoquímica del sustituyente en C4 del anillo de pirrolidina es opuesta a aquella requerida para SPP100. Por medio del empleo del compuesto V, en particular metil vinil cetona, en el proceso de cicloadición se diferencian los sustituyentes en C2 y C4 (la literatura normalmente tiene ambos como ésteres diferentes). Esto permite la manipulación selectiva conveniente del sustituyente C4.
- 20 Otras opciones para inducir quiralidad incluyen el empleo de un éster de glicina quiral, por ejemplo un L o D - metiléster que vuelve al proceso quiral y se obtiene el compuesto de fórmula IV en exceso enantiomérico. Se logra luego el enriquecimiento enantiomérico por medio de cristalización fraccionada.

25 Otra modalidad importante de la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula IV como se definió anteriormente, o una sal del mismo. Un compuesto de la fórmula IV puede ser utilizado, entre otros, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, preferiblemente inhibidores de renina tales como aliskireno, especialmente como se describe a continuación.

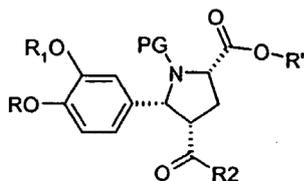
En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis incluye como etapa adicional o como síntesis individual la fabricación de un compuesto de fórmula VI



(VI)

- 30 en donde R, R<sub>1</sub> y R' son como se definió para un compuesto de la fórmula III anterior, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV anterior y PG es un grupo de protección de amino, o una sal del mismo, comprendiendo dicha fabricación (preferiblemente consistiendo de) la introducción de un grupo de protección de amino sobre el nitrógeno de la pirrolidina de un compuesto de fórmula IV, especialmente sintetizado como en la etapa anterior. Esta etapa del proceso como tal, así como un compuesto de la fórmula VI (y sus modalidades preferidas como se describe más adelante), o una sal del mismo, también forman parte de las modalidades de la invención.

Preferiblemente el compuesto de fórmula VI tiene la estereoquímica mostrada a continuación en la fórmula VIA.



(VIA)

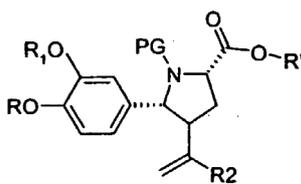
- 40 Esta conversión procede bajo condiciones estándar y como se describe por ejemplo en trabajos estándar de referencia, tal como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4th edition, Volumen

15/l, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

- 5 En particular cuando PG es un grupo alcoxi carbonilo para formar un carbamato, se lleva a cabo preferiblemente la reacción bajo condiciones básicas o ácidas, más preferiblemente condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente bases orgánicas, más preferiblemente una base nitrogenada, aún más preferiblemente una base nitrogenada terciaria. Los ejemplos de la base nitrogenada terciaria incluyen trietilamina, diisopropilamina, DBU, TMEDA y trimetilamina. Se puede llevar a cabo la reacción en cualquier solvente adecuado, preferiblemente un solvente polar tal como un acetato de etilo o un solvente halogenado, más preferiblemente cloruro de metileno o acetato de etilo. El tiempo de reacción y la temperatura se escogen con el fin de llevar la reacción hasta el final en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente se puede llevar a cabo la reacción a 0 °C hasta reflujo, preferiblemente de 0 a 40° C, más preferiblemente 15 - 30 ° C, tal como temperatura ambiente, durante 10 min hasta 12 h, preferiblemente 20 min hasta 6 h, lo más preferible 30 min hasta 4 h, tal como 1 h.

Otra modalidad importante de la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula VI como se definió anteriormente, o una sal del mismo. Se puede utilizar un compuesto de la fórmula VI, entre otros, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, preferiblemente inhibidores de renina tal como aliskireno, especialmente como se describe a continuación.

- 20 En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis incluye como etapa adicional o como síntesis individual la fabricación de un compuesto de fórmula VII



(VII)

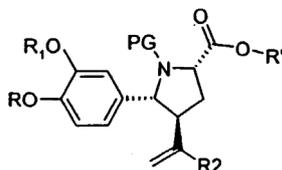
- 25 en donde R, R<sub>1</sub> y R' son como se definió para un compuesto de la fórmula III anterior, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV anterior y PG es un grupo de protección de amino, o una sal del mismo, comprendiendo dicha fabricación (preferiblemente consistiendo de) la conversión del carbonilo de un compuesto de la fórmula VI, especialmente sintetizado como en la etapa anterior, en una olefina. Esta etapa del proceso como tal, así como un compuesto de la fórmula VII (y sus modalidades preferidas como se describe más adelante), o una sal del mismo, también forman modalidades de la invención.

- 30 La conversión puede ser efectuada por medio de cualquier método conocido para la persona capacitada en el arte. Preferiblemente la reacción es una reacción Wittig o de tipo Wittig o una olefinación de Peterson o por reacción con el reactivo de Petasis. Los reactivos típicos para la reacción de Wittig son iluros de fósforo obtenibles a partir de la respectiva sal de fosfonio y una base. La sal de fosfonio se obtiene preferiblemente a partir de una fosfina, por ejemplo una fosfina de arilo o una fosfina de alquilo, y un haluro de metilo, tal como MeBr. La trifenil fosfina es la fosfina de escogencia. El iluro puede ser preparado también a partir de fosfonatos, óxidos de fosfina, bisamidas de ácido fosfónico y fosfonotiatos de alquilo en vez de fosfinas. En este contexto se prefieren los fosfonatos y la reacción se denomina como la reacción de Homer-Emmons. La base utilizada para preparar los iluros es preferiblemente una base fuerte dependiendo de la sal empleada. Los ejemplos incluyen hidruro de sodio, butil litio, di-isopropil amida de litio, amida de sodio, o un alcóxido de sodio, preferiblemente hidruro de sodio, butil litio o di-isopropil amida de litio. Preferiblemente los iluros se preparan *in situ* antes de la adición de un compuesto de fórmula VI. La reacción de Wittig o tipo Wittig tiene lugar preferiblemente en un solvente inerte. Más preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno. El tiempo de reacción y la temperatura se escogen a fin de llevar la reacción hasta el final en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente se puede llevar a cabo la reacción a -78 °C hasta reflujo, preferiblemente de -30 a 30° C, más preferiblemente de -15 a 10 ° C, tal como a 0° C, 10 min hasta 12 h, preferiblemente 20 min hasta 6 h, lo más preferible 30 min hasta 4 h, tal como 1 hasta 2 h.

- 45 Se puede llevar a cabo la reacción de Peterson por medio de métodos estándar, ver por ejemplo Peterson D. J., J. Org. Chem. 1968, 33, 780. El uso del reactivo de Petasis se puede ejemplificar, por ejemplo por medio del empleo de los métodos encontrados en Petsisi. N. A. et al., J. Amer. Chem. Soc., 1990, 112, 6392, y Petasis N. A., et al., Tetrahedron Letters, 1995, 36, 2393 y Payack J. F., Org. Process Research & dev. 2004, 8, 256.

- 50 Bajo las condiciones básicas de la reacción de Wittig se puede observar la epimerización del sustituyente C4. Por lo tanto cuando se utiliza el diastereómero preferido resultante de la fórmula IVA como se mostró anteriormente, se

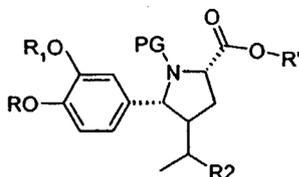
puede obtener la estereoquímica deseada como la mostrada en la fórmula VIIA a continuación y según se requiera, por ejemplo para Aliskireno:



(VIIA)

5 Otra modalidad importante de la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula VII como se definió anteriormente, o una sal del mismo. Se puede utilizar un compuesto de la fórmula VII, entre otros, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, preferiblemente inhibidores de renina tal como aliskireno, especialmente como se describe a continuación.

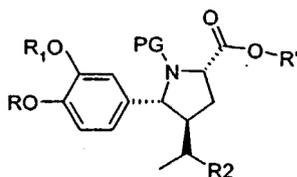
E una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende como etapa adicional o como síntesis individual, la fabricación de un compuesto de fórmula VIII



(VIII)

10 en donde R, R<sub>1</sub> y R' son como se definió para un compuesto de la fórmula III más arriba, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV más arriba y PG es un grupo de protección de amino, o una sal del mismo, comprendiendo dicha fabricación (preferiblemente consistiendo de) hidrogenación de la olefina de un compuesto de la fórmula VII, especialmente sintetizada como en la etapa anterior. Esta etapa del proceso como tal, así como un  
15 compuesto de la fórmula VIII (y sus modalidades preferidas como se describe más adelante), o una sal del mismo, también forman modalidades de la invención.

Preferiblemente el compuesto de fórmula VIII tiene la estereoquímica mostrada a continuación en la fórmula VIIIA.



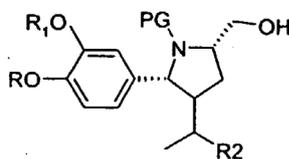
(VIIIA)

20 Esta reacción preferiblemente tiene lugar bajo condiciones con el fin de mantener las otras funciones sobre la molécula intacta, en particular el grupo de protección de amino PG. La hidrogenación típicamente tiene lugar en presencia de un catalizador seleccionado de un catalizador heterogéneo o un catalizador homogéneo, tal como el catalizador de Wilkinson, preferiblemente un catalizador heterogéneo. Los ejemplos del catalizador incluyen níquel Raney, paladio/C, boruro de níquel, platino metálico u óxido de platino metálico, rodio, rutenio y óxido de zinc, más preferiblemente Paladio/C, platino metálico u óxido de platino metálico; lo más preferible paladio/C. El catalizador es preferiblemente utilizado en una cantidad de 1 a 20%, más preferiblemente 5 a 10%. La reacción puede ser llevada a cabo a presión atmosférica o elevada, tal como una presión de 2 - 10 bar, por ejemplo 5 bar, más preferiblemente la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica. La hidrogenación tiene lugar preferiblemente en un solvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno. El tiempo de reacción y la temperatura se escogen a fin de llevar la reacción hasta el final en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente  
25 se puede llevar a cabo la reacción a 0 ° C hasta reflujo, preferiblemente de 0 a 40 ° C, más preferiblemente 15 - 30 ° C, tal como temperatura ambiente, durante 10 min hasta 12 h, preferiblemente 20 min hasta 6 h, lo más preferible 30 min hasta 4 h, tal como 1 a 3 h.

Otra modalidad importante de la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula VIII como se definió anteriormente, o una sal del mismo. Un compuesto de la fórmula VIII puede ser utilizado, entre otros, para la síntesis

de sustancias farmacéuticamente activas, preferiblemente inhibidores de renina tal como aliskireno, especialmente como se describe a continuación.

En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende como etapa adicional o como síntesis individual la fabricación de un compuesto de fórmula IX



(IX)

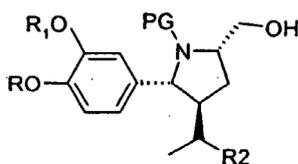
5

en donde R y R<sub>1</sub> son como se definió para un compuesto de la fórmula III más arriba, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV más arriba y PG es un grupo de protección de amino, o una sal del mismo, comprendiendo dicha fabricación (preferiblemente consistiendo de) la reducción de la unidad estructural éster de un compuesto de la fórmula VIII, especialmente sintetizado como en la etapa anterior, hasta un alcohol. Esta etapa del proceso como tal, así como un compuesto de la fórmula IX (y sus

10

modalidades preferidas como se describe más adelante), o una sal del mismo, también forman modalidades de la invención.

Preferiblemente el compuesto de fórmula IX tiene la estereoquímica como se muestra a continuación en la fórmula IXA.



(IXA)

15

Esta reacción preferiblemente tiene lugar bajo condiciones de tal manera que se conserven las otras funciones sobre la molécula intacta, en particular el grupo de protección de amino PG. Tal reacción es bien conocida por una persona capacitada en el arte y es descrita por ejemplo en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4a edición, Volumen IV/c, Reducción I & II. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. La reducción típicamente tiene lugar en presencia de un agente reductor adecuado seleccionado de LiAlH<sub>4</sub>, hidruros de trialcoxialuminio de Litio, por ejemplo, hidruro de tri-tert-butiloxi aluminio de litio, DIBALH, Red-Al, trietilborohidruro de litio, BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub>, LiBH<sub>4</sub>, borohidruros de trialquilamonio y NaBH<sub>4</sub>. Un ejemplo preferido del reactivo es NaBH<sub>4</sub> debido a su selectividad.

20

25

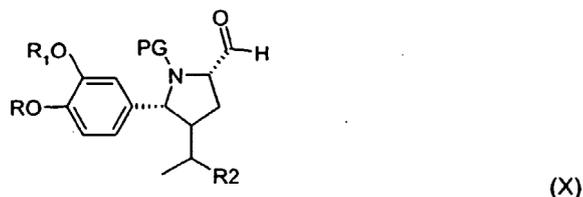
La reducción preferiblemente tiene lugar en un solvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno. El tiempo de reacción y la temperatura se escogen de tal manera que lleven la reacción hasta completarse en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente se puede llevar a cabo la reacción a -78 ° C hasta reflujo, preferiblemente de -30 a 30 ° C, más preferiblemente de -15 a 10 ° C, tal como 0 ° C, durante 10 min hasta 12 h, preferiblemente 20 min hasta 6 h, lo más preferible 30 min hasta 4 h, tal como 1 hasta 3 h.

30

Un compuesto de la fórmula IX puede ser utilizado luego adicionalmente en una cantidad de formas en la síntesis de inhibidores de renina tal como aliskireno. Preferiblemente, se somete el compuesto a etapas como se describe en detalle en la solicitud GB no. 0511686.8 como se muestra más abajo.

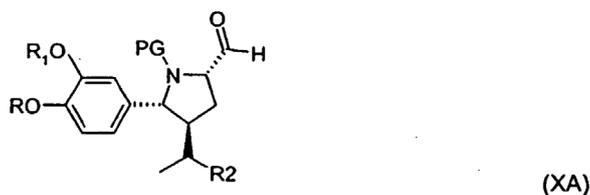
35

Por lo tanto, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende la oxidación de un compuesto de la fórmula IX, especialmente sintetizado como en las etapas anteriores, hasta un compuesto oxo de la fórmula X,

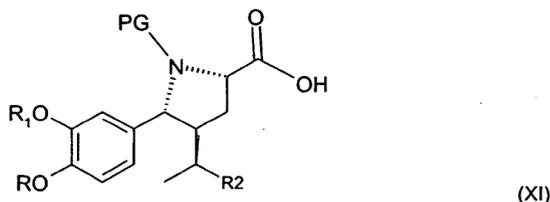


en donde R y R<sub>1</sub> son como se definió para un compuesto de la fórmula III más arriba, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV más arriba y PG es un grupo de protección de amino.

5 Preferiblemente el compuesto de fórmula X tiene la estereoquímica como se muestra a continuación en la fórmula XA.



10 La reacción tiene lugar especialmente bajo condiciones habituales que permiten la oxidación de un grupo hidroxilo hasta un grupo oxo y empleando reactivos habituales de oxidación (oxidantes). Esta reacción puede hacer uso de oxidantes tales que permitan la conversión directa de un compuesto de la fórmula IX de un correspondiente aldehído de la fórmula X, o una sal del mismo, o puede hacerse oxidando primero hasta un compuesto carbonilo de la fórmula XI,

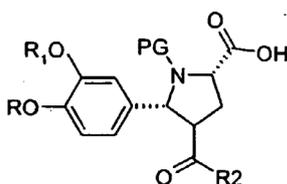


15 en donde R y R<sub>1</sub> son como se definió para un compuesto de la fórmula III más arriba, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV más arriba y PG es un grupo de protección de amino, que puede ser luego reducido con agentes reductores hasta un aldehído de la fórmula X. La reacción directa hasta un aldehído de la fórmula X, puede, por ejemplo, tener lugar en presencia de un oxidante que permita la oxidación de un alcohol hasta un aldehído sin formación excesiva del ácido de la fórmula XI, por ejemplo bajo las condiciones de Oppenauer (por ejemplo utilizando ciclohexanona, aldehído cinámico o anisalaldehído como oxidante en presencia de un alcoholato de aluminio, tal como tert-butoxialcoholato de aluminio), preferiblemente con ácido crómico, dicromato/ácido sulfúrico, 20 piridinio-clorocromato, piridinio dicromato, ácido nítrico, dióxido de manganeso o dióxido de selenio o por medio de deshidrogenación catalítica, o más preferiblemente utilizando oxidantes útiles bajo condiciones de reacción suaves, tales como oxidación con TEMPO (TEMPO = 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-nitroxilo) con lejía, por ejemplo con cloruro de sodio o hipoclorito de calcio, preferiblemente en presencia de una sal de bromo, por ejemplo bromuro de potasio, en un solvente apropiado, tal como cloruro de metileno y/o agua, o con diacetoxiidobenceno en un solvente apropiado, por ejemplo cloruro de metileno, a temperaturas por ejemplo de 0 a 50 °C; bajo las condiciones de Swern, por ejemplo utilizando dimetilsulfóxido en presencia de cloruro de oxalilo, por ejemplo a temperaturas menores, tal como de -90 a 0 °C, preferiblemente en presencia de una base nitrogenada terciaria, tal como trietilamina; bajo las condiciones de Corey-Kim, por ejemplo utilizando dimetilsulfuro en presencia de N-cloro-succinimida; utilizando las condiciones de Moffat-Pfitzner, por ejemplo oxidación con dimetilsulfóxido en presencia de dicitclohexil-carbodiimida; oxidación de Dess-Martin en presencia de periodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-30 1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona) en un solvente apropiado, tal como cloruro de metileno, por ejemplo a temperaturas de 0 a 50 °C; o utilizando el complejo SO<sub>3</sub>/piridina en dimetilsulfóxido en ausencia o en presencia de un solvente apropiado tal como cloruro de metileno a temperaturas por ejemplo de -30 a 30 °C; o con menor preferencia utilizando deshidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de óxido de plata, de cobre, óxido de cromo - cobre u óxido de zinc. Cuando se requiera, la estequiometría de los oxidantes se escoge apropiadamente para evitar una oxidación excesiva.

La oxidación de un compuesto de la fórmula IX (o también un compuesto de aldehído de la fórmula X obtenido preferiblemente como se describió anteriormente) hasta un compuesto de la fórmula XI puede, por ejemplo, tener lugar con reactivo de Jones (CrO<sub>3</sub> en ácido sulfúrico /acetona acuosa), con dióxido de manganeso, con dicromato de

5 piridinio o especialmente bajo las condiciones de oxidación de Pinnick, por ejemplo por oxidación con cloruro de sodio o hipoclorito de calcio en presencia de una base, preferiblemente un dihidrogenofosfato de metal alcalino, por ejemplo dihidrogenofosfato de sodio, en un solvente apropiado o mezcla de solventes, por ejemplo un alcohol, tal como tert-butanol, 2-metil-2-buteno y/o agua, a temperaturas por ejemplo de 0 a 50 °C. La reducción de un compuesto ácido de la fórmula XI puede tener lugar luego utilizando agentes reductores que permitan la reducción selectiva hasta un aldehído de la fórmula X. Los agentes reductores se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir de hidruros complejos apropiados, tales como  $BH_3-SMe_2$ , y el compuesto de la fórmula XI puede ser utilizado también en una forma con grupo carboxilo activado, por ejemplo como halogenuro ácido, éster activo, (por ejemplo mezclado) anhídrido o por medio de activación *in situ*, por ejemplo en una forma activa o por medio de activación como se describe más abajo para el acoplamiento de un compuesto de la fórmula XI y un compuesto de la fórmula XIV el cual será descrito más adelante. Por ejemplo, en el caso de un cloruro ácido de un compuesto de la fórmula XI, la reducción hasta un aldehído de la fórmula X puede tener lugar con  $LiAlH(tert-butoxi)_3$  (tri(tert-butoxi)hidruro de litio y aluminio) en un solvente apropiado, por ejemplo éter 2-metoxietilo (diglima), o se pueden utilizar borhidruro de sodio o complejos de los mismos. Alternativamente, la reducción puede llevarse a cabo por medio de hidrogenación en presencia de catalizadores de hidrogenación parcialmente envenenados, por ejemplo bajo condiciones de reducción de Rosenmund utilizando paladio/sulfato de bario e hidrógeno en un solvente apropiado, tal como agua, un alcohol, tal como metanol o etanol, dioxano, acetil acetato o una mezcla de dos o más de tales solventes, a temperaturas habituales, por ejemplo de 0 a 80 °C.

20 Alternativamente, se puede obtener el compuesto de fórmula X por medio de diferentes aproximaciones. Una aproximación involucra como etapa adicional o como síntesis individual la fabricación de un compuesto de fórmula XII

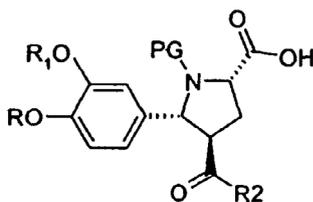


(XII)

25 en donde R y  $R_1$  son como se definió para un compuesto de la fórmula III más arriba,  $R_2$  es como se definió para un compuesto de la fórmula IV más arriba y PG es un grupo de protección de amino, comprendiendo dicha fabricación (preferiblemente consistiendo de) hidrólisis de la unidad estructural éster de un compuesto de la fórmula VI, especialmente sintetizado como en la etapa anterior, con un ácido.

30 Se lleva a cabo la reacción preferiblemente bajo condiciones básicas o ácidas, más preferiblemente condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente bases inorgánicas, más preferiblemente hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos. Los ejemplos de las bases preferidas incluyen LiOH, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio. La reacción se puede llevar a cabo en cualquier solvente adecuado, preferiblemente un sistema de solvente acuoso tal como agua/tetrahidrofurano, o alcoholes acuosos por ejemplo metanol, mezclas etanol - agua más preferiblemente agua/tetrahidrofurano. El tiempo de reacción y la temperatura se escogen de tal manera que lleven la reacción hasta completarse en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente se puede llevar a cabo la reacción a 0 ° C hasta reflujo, preferiblemente 0 a 40° C, más preferiblemente 15 - 30 ° C, tal como temperatura ambiente, durante 1 h hasta 48 h, preferiblemente 6 h hasta 36 h, lo más preferible 12 h hasta 36 h, tal como 24 h.

40 Bajo las condiciones de la hidrólisis se puede observar la epimerización del sustituyente C4. Por lo tanto, cuando se utiliza el diastereómero preferido resultante de la fórmula IVA como se mostró anteriormente, se puede obtener la estereoquímica deseada como se muestra en la fórmula XIIA a continuación y según se requiera, por ejemplo para Aliskireno:

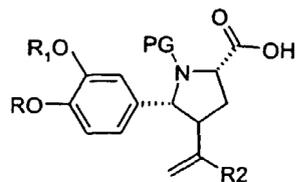


(XIIA)

Se puede utilizar un compuesto de la fórmula XII, entre otros, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, preferiblemente inhibidores de renina tales como aliskireno, especialmente como se describe a continuación.

- 5 En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende como una etapa adicional o como síntesis individual la fabricación de un compuesto de fórmula X como se describió anteriormente, comprendiendo dicha fabricación (preferiblemente consistiendo de) someter un compuesto de fórmula XII a las etapas de conversión de la cetona a una olefina de acuerdo con un método conocido en el arte y como se describe por ejemplo más arriba, y reducción de la unidad estructural de ácido carboxílico hasta un aldehído.

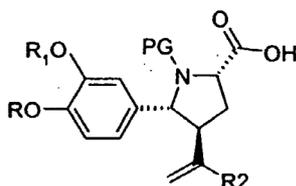
Otra aproximación diferente a un compuesto de fórmula X involucra como una etapa adicional o como síntesis individual la fabricación de un compuesto de fórmula XIII



(XIII)

- 10 en donde R y R<sub>1</sub> son como se definió para un compuesto de la fórmula III más arriba, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV más arriba y PG es un grupo de protección de amino, comprendiendo dicha fabricación (preferiblemente consistiendo de) hidrólisis de la unidad estructural éster de un compuesto de la fórmula VII especialmente sintetizada como en la etapa anterior, con un ácido.

- 15 Preferiblemente el compuesto de fórmula XIII tiene la estereoquímica mostrada a continuación en la fórmula XIII.A.



(XIII.A)

Esta conversión procede bajo condiciones estándar y como se describe por ejemplo en trabajos estándar de referencia.

- 20 La reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo condiciones básicas o ácidas, más preferiblemente condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente bases inorgánicas. Los ejemplos de bases preferidas incluyen LiOH, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio. La reacción puede llevarse a cabo en cualquier solvente adecuado, preferiblemente un sistema solvente acuoso tal como agua/tetrahidrofurano, o alcoholes acuosos por ejemplo metanol, mezclas etanol / agua más preferiblemente agua/tetrahidrofurano. El tiempo de reacción y la temperatura se escogen de tal manera que lleven la reacción hasta completarse en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente se puede llevar a cabo la reacción a 0 ° C hasta reflujo, preferiblemente de 0 a 40° C, más preferiblemente 15 - 30 ° C, tal como temperatura ambiente, durante 1 h hasta 48 h, preferiblemente 6 h hasta 36 h, lo más preferible 12 h hasta 36 h, tal como 24 h.

- 30 Se puede utilizar un compuesto de la fórmula XIII, entre otros, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, preferiblemente inhibidores de renina tal como aliskireno, especialmente como se describe a continuación.

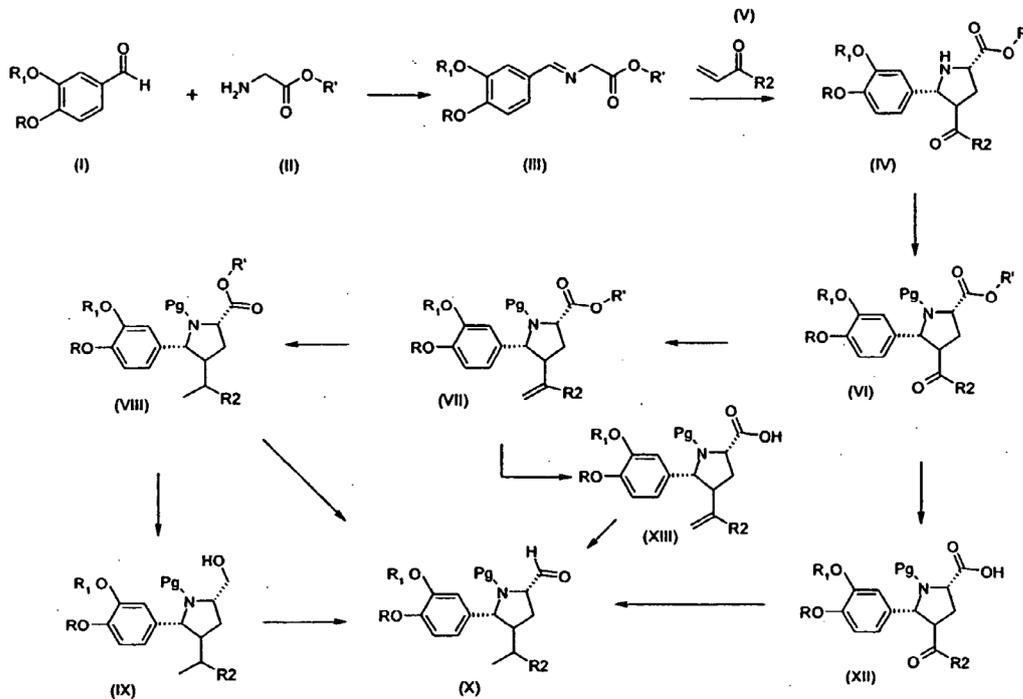
En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis incluye como una etapa adicional o como síntesis individual la fabricación de un compuesto de fórmula X como se describió anteriormente, comprendiendo dicha fabricación (preferiblemente consistiendo de) hidrogenación de la olefina de un compuesto de la fórmula XIII, especialmente como el sintetizado en la etapa anterior, seguido por reducción hasta el aldehído.

- 35 La reacción de hidrogenación preferiblemente tiene lugar bajo condiciones de tal manera que se conservan las otras funciones sobre la molécula intacta, en particular el grupo de protección de amino PG. La hidrogenación típicamente tiene lugar en presencia de un catalizador seleccionado a partir de un catalizador heterogéneo o un catalizador homogéneo, tal como un catalizador de Wilkinson, preferiblemente un catalizador heterogéneo. Los ejemplos del

5 catalizador incluyen níquel Raney, paladio/C, boruro de níquel, platino metálico u óxido de platino metálico, rodio, rutenio y óxido de zinc, más preferiblemente Paladio/C, platino metálico u óxido de platino metálico, lo más preferible paladio/C. El catalizador es preferiblemente utilizado en una cantidad de 1 a 20%, más preferiblemente 5 a 10%. La reacción puede ser llevada a cabo a presión atmosférica o elevada, tal como una presión de 2 - 10 bar, por ejemplo 5 bar, más preferiblemente la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica. La hidrogenación tiene lugar preferiblemente en un solvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno. El tiempo de reacción y la temperatura se escogen a fin de llevar la reacción hasta el final en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente se puede llevar a cabo la reacción a 0 ° C hasta reflujo, preferiblemente de 0 a 40° C, más preferiblemente 15 - 30 ° C, tal como temperatura ambiente, durante 10 min hasta 12 h, preferiblemente 10 20 min hasta 6 h, lo más preferible 30 min hasta 4 h, tal como 1 a 3 h.

Incluso una aproximación diferente a un compuesto de fórmula X involucra como etapa adicional o como síntesis individual la reducción de la unidad estructural éster de un compuesto de la fórmula VIII, especialmente como el sintetizado en la etapa anterior, hasta un aldehído.

15 Los diferentes métodos para obtener compuestos de fórmula X utilizando cualquiera de los métodos descritos anteriormente, ya sea solos o en combinación, se resumen en el Esquema 1 a continuación:

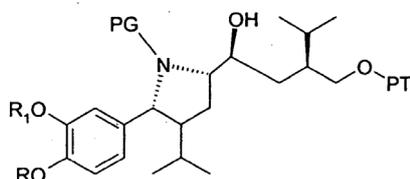


20 Un compuesto de la fórmula X puede ser entonces utilizado además en una cantidad de formas en la síntesis de inhibidores de renina tal como aliskireno. Preferiblemente, el compuesto es sometido a etapas como las descritas en detalle en la solicitud GB no. 0511686.8 como se muestra más abajo. En aras de la conveniencia se muestran las transformaciones únicamente para el caso cuando R<sub>2</sub> es metilo para producir un sustituyente isopropilo. Aunque se prefiere esta modalidad, se pueden llevar a cabo las transformaciones igualmente bien con compuestos como los preparados anteriormente donde R<sub>2</sub> tiene cualquier otra definición. En todos los compuestos mostrados más abajo la posición del sustituyente que soporta a R<sub>2</sub> que es metilo (es decir que resulta en un sustituyente isopropilo) tiene una estereoquímica definida, preferiblemente la configuración S.

25 Por lo tanto, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, incluye además la reacción de un compuesto de la fórmula X como se definió justamente bajo condiciones como las de Grignard o tipo Grignard con un reactivo preparado por reacción de un compuesto de la fórmula XIV,



en donde Hal es halo, preferiblemente cloro, bromo o yodo, y PT es un grupo de protección de hidroxilo, con un metal, para producir un compuesto de la fórmula XV,

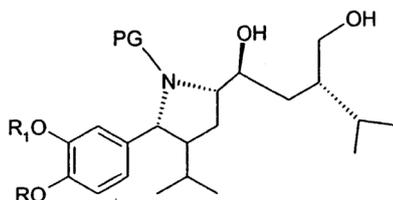


(XV)

5 en donde R, R<sub>1</sub> y PG son como se define bajo la fórmula III y PT es un grupo de protección de hidroxilo, preferiblemente uno que puede ser selectivamente removido sin la remoción del grupo de protección PG, por ejemplo 1-fenil-alkilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, tal como bencilo, o una sal del mismo. La diastereoselectividad de esta reacción es muy alta, por ejemplo mayor a 99:1, es decir, prácticamente no se observa el otro diastereoisómero posible. Esto demuestra una gran ventaja del uso del sistema de anillo de piperidina para esta conversión y por lo tanto también en la síntesis de inhibidores de renina tales como aliskireno.

10 La reacción preferiblemente tiene lugar con un metal que reacciona con el compuesto de la fórmula VI para producir el correspondiente compuesto metálico, por ejemplo un compuesto metálico de litio, sodio, hierro, zinc, estaño, indio, manganeso, aluminio o cobre, o MnX, (alquilo)<sub>3</sub>MnLi-, o -CeX<sub>2</sub> en donde X es halógeno tal como Cl, I o Br, más preferiblemente Br; o adicionalmente un reactivo obtenible con combinaciones metálicas, tales como Mg/Fe, o aún más con ácidos de Lewis, tales como el complejo de BF<sub>3</sub> dietil éter o MgBr<sub>2</sub>, o similares, para producir un reactivo tipo Grignard para una reacción tipo Grignard, o con magnesio dando el correspondiente reactivo de Grignard con magnesio (Mg) como el metal para la reacción de Grignard, en un solvente apropiado, por ejemplo un éter, tal como un éter cíclico, por ejemplo tetrahydrofurano, un alquil éter, por ejemplo dietil éter, tert-butilmetil éter, un hidrocarburo, tal como tolueno, o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo cloruro de metileno, a temperaturas por ejemplo en el rango de 0 a 70°C. Se prefieren reactivos de Grignard o tipo Grignard o compuestos orgánicos de litio, y se prefieren particularmente los reactivos de Grignard o tipo Grignard.

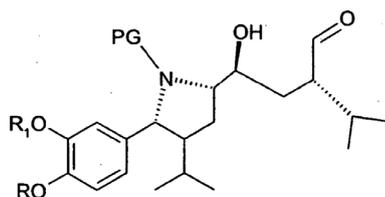
Un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, incluye además la desprotección de un compuesto de la fórmula XV como se acaba de definir por medio de la remoción del grupo de protección hidroxilo PT, por ejemplo en el caso de un grupo de protección que puede ser removido por hidrogenación tal como 1-fenil-alkilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, por ejemplo bencilo, por medio de hidrogenación catalítica, para producir un compuesto de la fórmula XVI,



(XVI)

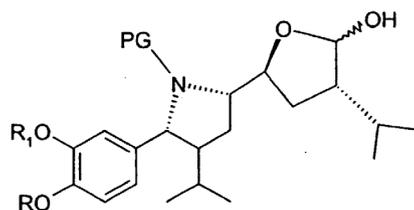
25 en donde R, R<sub>1</sub> y PG son como se definió bajo la fórmula III más arriba, o una sal del mismo. La desprotección tiene lugar bajo condiciones estándar, por ejemplo en el caso de remoción del grupo de protección por medio de hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de metal noble, por ejemplo paladio, que puede estar presente sobre un portador, tal como carbón vegetal, en un solvente apropiado, tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, o solventes no alcohólicos tales como (pero sin restringirse a) tolueno o acetato de etilo, a temperaturas apropiadas, por ejemplo en el rango de 0 a 50 °C.

Un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende además la oxidación de un compuesto de la fórmula XVI en el grupo hidroxilo primario hasta un compuesto aldehído de la fórmula XVII,



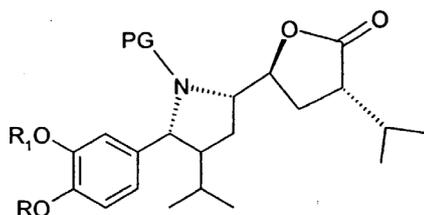
(XVII)

35 en donde R, R<sub>1</sub> y PG son como se definió bajo la fórmula III más arriba, o una sal del mismo, que luego se cicliza espontáneamente para producir un lactol de la fórmula XVIII,



(XVIII)

el cual, ya sea en la misma mezcla de reacción (*in situ*) o después de aislamiento y en una etapa separada del proceso, es luego oxidado hasta una lactona de la fórmula XIX,

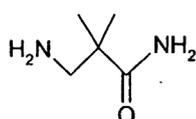


(XIX)

5 en donde en las fórmulas XVIII y XIX R, R<sub>1</sub> y PG son como se definió para un compuesto de la fórmula III más arriba. La oxidación de un compuesto de la fórmula XVI que resulta en el lactol de la fórmula XVIII preferiblemente se lleva a cabo bajo las condiciones mencionadas que son las preferidas para la oxidación de un compuesto de la fórmula IX hasta un aldehído de la fórmula X, por ejemplo con SO<sub>3</sub>/piridina en presencia de dimetilsulfóxido en un solvente apropiado, tal como cloruro de metileno, preferiblemente en presencia de una base nitrogenada terciaria, tal como trietilamina, por ejemplo a temperaturas de -30 a 50°C. La oxidación posterior al compuesto de la fórmula XIX puede tener lugar bajo las mismas condiciones de reacción empleando un exceso de algunos de los reactivos mencionados anteriormente o puede ser aislado y oxidado separadamente con más reactivos, por ejemplo aquellos mencionados anteriormente, más preferiblemente utilizando TEMPO/diacetoxiido benceno.

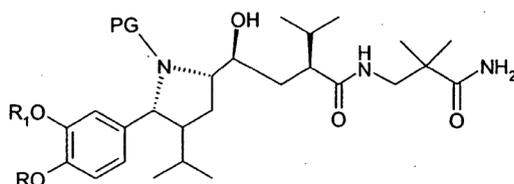
10 Alternativamente, también puede ser oxidado en el alcohol primario sin afectar al alcohol secundario hasta el compuesto XIX con el reactivo TPAP (perrutenato de tetra-N-propilamonio, por ejemplo de acuerdo con la referencia de la literatura, S. Ley et al., *Synthesis*, 639 (1994)). Se prefiere particularmente este método.

15 En una modalidad adicional, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, incluye además la reacción de un compuesto de la fórmula XIX como se acaba de definir, o una sal del mismo, con una amina de la fórmula XX,



(XX)

20 (en donde el nitrógeno del grupo amido puede también ser protegido si se desea y el grupo de protección ser removido luego en el correspondiente compuesto protegido de la fórmula XXI), o una sal del mismo, obteniendo un compuesto de la fórmula XXI,



(XXI)

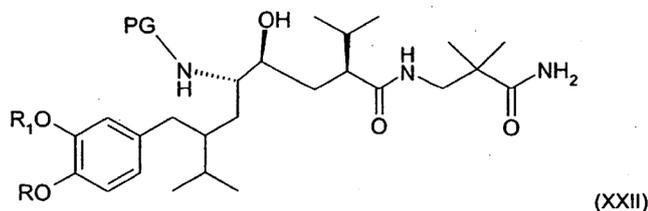
25 en donde R, R<sub>1</sub> y PG son como se definió para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo.

La reacción preferiblemente tiene lugar bajo condiciones estándar para la formación de una amida a partir de una lactona, por ejemplo en un solvente apropiado o mezcla solvente, por ejemplo en un éter, tal como tert-butilmetil éter, preferiblemente en presencia de un catalizador bifuncional con un grupo ácido débil y un grupo básico débil, por ejemplo 2-hidroxipiridina o prolina, en presencia de una base apropiada, por ejemplo una base nitrogenada terciaria,

tal como trietilamina, a temperaturas apropiadas por ejemplo en el rango de 0 °C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, por ejemplo desde 0 hasta 85 °C.

En una modalidad adicional un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende además abrir el anillo en un compuesto de la fórmula XXI abriendo el anillo por reducción hasta un compuesto de la fórmula XXII,

5



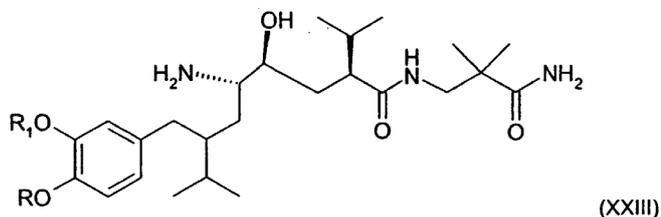
en donde R, R1 y PG son como se definió para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo.

La apertura reductiva del anillo preferiblemente tiene lugar bajo condiciones que emplean metales apropiados como reductores, por ejemplo bajo condiciones comparables con aquellas de una reducción de Birch con metales alcalinos y amoníaco líquido, por ejemplo con sodio o litio en presencia de amoníaco líquido (NH<sub>3</sub>) en presencia o en ausencia de un solvente adicional apropiado o mezcla de solventes, tal como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano, y/o un alcohol, por ejemplo etanol, a temperaturas más bajas, por ejemplo desde -90 hasta -20 °C, por ejemplo aproximadamente a -78 °C. Son posibles métodos alternativos de reducción, por ejemplo reducción con calcio en tert-butanol, otros métodos de reducción con calcio, litio-di-tert-butilfenilida, magnesio en antraceno, o similares, que no requieren el uso de amoníaco líquido y bajas temperaturas (< -20 °C).

10

15

En una modalidad adicional, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende además la desprotección de un compuesto de la fórmula XXII para producir el correspondiente compuesto de la fórmula XXIII,



que es farmacéuticamente activo, especialmente como un inhibidor de renina, en donde R y R1 son como se definió para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo; y, si se desea, convertir compuesto obtenible en forma pura de la fórmula XXIII en una sal o una sal obtenible en el compuesto libre de la fórmula XXIII o una sal diferente del mismo. Por ejemplo, si PG es (lo que se prefiera) un grupo alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, tal como tert-butoxicarbonilo, la remoción puede llevarse a cabo bajo condiciones habituales, por ejemplo en presencia de un ácido, tal como un hidrácido de halógeno, en un solvente apropiado, tal como dioxano, por ejemplo a temperaturas desde 0 hasta 50 °C, por ejemplo a temperatura ambiente.

20

25

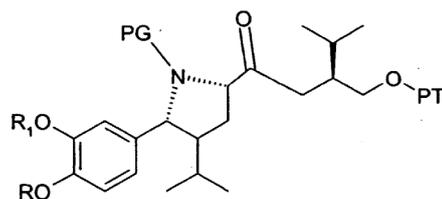
En un aspecto el proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIII, o una sal del mismo, comprende primero abrir el anillo en un compuesto de la fórmula XXI como se describió anteriormente reduciéndolo selectivamente hasta un compuesto de la fórmula XXII como se describió anteriormente, o una sal del mismo, y luego desprotegiendo un compuesto de la fórmula XXII para producir el correspondiente compuesto de la fórmula XXIII, o una sal del mismo, y, si se desea, convertir un compuesto obtenible en forma libre de la fórmula XXIII en una sal o una sal obtenible en el compuesto libre de la fórmula XIII o una sal diferente del mismo.

30

Alternativamente, como una segunda modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende la reacción de un compuesto de la fórmula XI (que puede ser obtenido como se describió anteriormente o oxidando primero un compuesto de la fórmula IX, esta reacción puede hacer uso de oxidantes tales que conducen a un aldehído correspondiente de la fórmula V, o una sal del mismo, y luego oxidar el aldehído de la fórmula X adicionalmente hasta el ácido carbónico de la fórmula XI, o una sal del mismo, por ejemplo por medio de reacciones análogas a aquellas descritas más arriba) como se describió anteriormente, o una sal del mismo (obtenible preferiblemente como se describió anteriormente donde se describe primero la síntesis de un compuesto de la fórmula XI) en donde R, R1 y PG son como se definió anteriormente para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo, con un reactivo capaz de activar al grupo carboxilo, especialmente capaz de transformarlo en un haluro de ácido, una mezcla de un anhídrido ácido o una carbonil imidazolida, y luego hacerla reaccionar con un derivado metalo-orgánico de un compuesto de la fórmula XIV como se definió anteriormente, especialmente un derivado de zinc o de magnesio, hasta un compuesto de la fórmula XXIV,

35

40



(XXIV)

en donde R, R<sub>1</sub> y PG son como se definió para un compuesto de la fórmula III y PT es como se definió para un compuesto de la fórmula XIV, o una sal del mismo.

5 La activación del grupo carboxilo en un compuesto de la fórmula XI para formar un derivado reactivo del mismo preferiblemente se lleva a cabo bajo condiciones habituales de condensación, en donde entre los posibles derivados reactivos de un ácido de la fórmula XI se prefieren ésteres reactivos (tales como el hidroxibenzotriazol (HOBT), pentafluorofenilo, 4-nitrofenilo o el éster N-hidroxisuccinimida), imidazolidina, halogenuros de ácido (tales como el cloruro o el bromuro de ácido) o anhídridos reactivos (tales como anhídridos mixtos con ácidos alcanóicos inferiores o anhídridos simétricos). Los derivados reactivos de ácido carbónico también pueden formarse *in situ*. La reacción se lleva a cabo disolviendo los compuestos de fórmula XI en un solvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, cloruro de metileno, o una mezcla de dos o más de tales solventes, y por medio de la adición de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina (DIEA) o N-metilmorfolina y, si el derivado reactivo del ácido de la fórmula II se forma *in situ*, un agente de acoplamiento adecuado que forma un derivado reactivo preferido del ácido carbónico de fórmula XI *in situ*, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazol (DCC/ HOBT); cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOPCI); O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TPTU); O-benzotriazol-1-il)-N,N,N', N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU); (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio-hexafluorofosfato (PyBOP), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol o/1-hidroxil-7-azabenzotriazol (EDC/HOBT o EDC/HOAt) o HOAt solo, o con (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina. Se agita preferiblemente la mezcla de reacción a una temperatura de entre aproximadamente -20 y 50 °C, especialmente entre 0 °C y 30 °C, por ejemplo a temperatura ambiente. La reacción preferiblemente se lleva a cabo bajo un gas inerte, por ejemplo nitrógeno o argón.

25 La reacción posterior con un derivado metalo-orgánico de un compuesto de la fórmula XIV, especialmente un derivado de zinc o magnesio, o adicionalmente un derivado de manganeso, aluminio o cobre, preferiblemente entonces se lleva a cabo bajo condiciones habituales, por ejemplo análogas a las condiciones de Grignard o tipo Grignard mencionadas más arriba para la reacción de un compuesto de la fórmula XIV con un aldehído de la fórmula X.

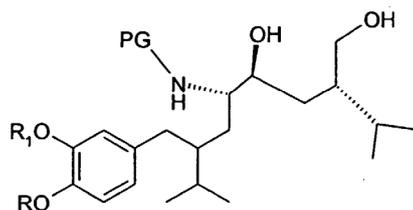
30 En una modalidad adicional, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende la reducción de un compuesto de la fórmula XXIV bajo condiciones estereoselectivas y desprotegiendo el compuesto resultante en virtud de la remoción del grupo de protección hidroxil PT para producir un compuesto de la fórmula XVI como se describió anteriormente, o una sal del mismo.

35 La reducción bajo condiciones estereoselectivas preferiblemente se lleva a cabo en presencia de un reductor estereoselectivo, tal como LiAlH(O-tert-butil)<sub>3</sub>, LiBH(sec-butil)<sub>3</sub> (Selectride®), selectride de potasio, o borhidruro/oxaazaborolidina ("catalizadores de CBS " originalmente basados en el trabajo de Corey, Bakshi y Shibata, pueden ser sintetizados *in situ* a partir de un amino alcohol y borano), o por hidrogenación estereoselectiva, por ejemplo en presencia de catalizadores tales como [Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>((S- o R-)BINAP)]NEt<sub>3</sub>; las reacciones e llevan a cabo bajo condiciones habituales, por ejemplo en solventes apropiados, tal como tetrahidrofurano, metanol, etanol, o mezclas de dos o más de tales solventes, por ejemplo a temperaturas desde -80 hasta 50 °C (ver, por ejemplo, Rüeger et al., Tetrahedron Letters, 2000, 41, 10085).

40 La desprotección se realiza entonces bajo condiciones estándar, por ejemplo si PT es un grupo de protección que puede ser removido por hidrogenación tal como 1-fenil-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, por ejemplo bencilo, por medio de hidrogenación catalítica, por ejemplo bajo condiciones análogas a aquellas mencionadas más arriba para la desprotección de un compuesto de la fórmula XV.

45 Un compuesto de la fórmula XVI puede reaccionar además con un compuesto de la fórmula XVIII, o una sal del mismo, como se describió anteriormente, que luego puede reaccionar adicionalmente a través de las etapas de reacción mostradas más arriba para producir un compuesto de la fórmula XXIII, o una sal del mismo.

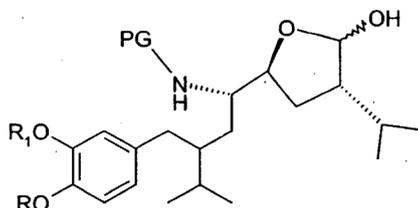
Alternativamente, un compuesto de la fórmula XVI como se definió anteriormente, o una sal del mismo, obtenible o preferiblemente obtenido ya sea de acuerdo con la primera o con la segunda modalidad de la invención, puede reaccionar adicionalmente con un compuesto de la fórmula XXV,



(XXV)

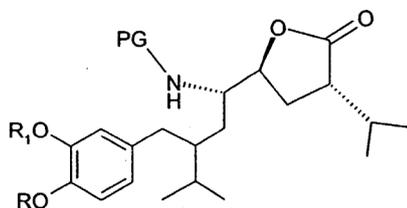
5 en donde R, R<sub>1</sub> y PG son como se definió para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo, por medio de apertura reductiva del anillo del anillo de piperidina. La apertura reductiva del anillo preferiblemente se lleva a cabo bajo condiciones como aquellas mencionadas anteriormente para apertura del anillo en un compuesto de la fórmula XXI.

10 Un compuesto de la fórmula XXV puede ser oxidado luego en una modalidad adicional de dicha primer o segunda modalidad en un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, (en forma comparable a un compuesto de la fórmula XVI a través de un aldehído con un anillo abierto de piperidina análogo a un compuesto de la fórmula XVII, preferiblemente bajo condiciones como las descritas para esa reacción) hasta un lactol de la fórmula XXVI,



(XXVI)

15 en donde R, R<sub>1</sub> y PG son como se definió para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo, que, ya sea en la misma mezcla de reacción (*in situ*) o después de aislamiento, es luego oxidado hasta una lactona de la fórmula XXVII

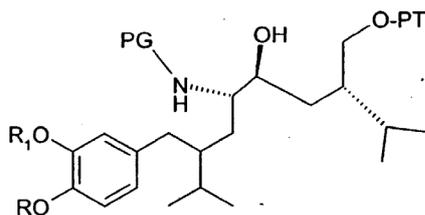


(XXVII)

20 en donde R, R<sub>1</sub> y PG son como se definió para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo (donde esta reacción como tal es también una modalidad de la presente invención), la reacción preferiblemente se lleva a cabo bajo condiciones análogas a aquellas descritas más arriba para oxidación de un compuesto de la fórmula XVII hasta un compuesto de la fórmula XIX.

25 Un compuesto de la fórmula XXVI puede luego, en una modalidad adicional de dicha primera o segunda modalidad en un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, reaccionar con un compuesto de la fórmula XX definido más arriba (ya sea en forma protegida con desprotección posterior del nitrógeno de la amida), preferiblemente bajo condiciones de reacción análogas a las descritas allí, hasta un compuesto de la fórmula XXII como se describió anteriormente, o una sal del mismo. Este último puede luego ser desprotegido como se describió anteriormente para producir el producto final de la fórmula XXIII descrito más arriba, o una sal del mismo.

En una tercera modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende la reacción de un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, como se definió anteriormente (obtenible de acuerdo con la primera o la segunda modalidad) por medio de apertura reductiva del anillo hasta un compuesto de la fórmula XXVIII,



(XXVIII)

5 en donde R, R<sub>1</sub> y PG son como se definió para un compuesto de la fórmula III y PT es un grupo de protección hidroxilo, o una sal del mismo, en donde PG = benciloxicarbonilo y PT es bencilo o en donde se prefiere que PG sea hidrógeno y PT sea bencilo. La apertura reductiva del anillo preferiblemente se lleva a cabo bajo condiciones como aquellas mencionadas anteriormente para la apertura del anillo en un compuesto de la fórmula XXI. Un compuesto de la fórmula XXVIII, o una sal del mismo, pueden reaccionar luego en analogía con un compuesto de la fórmula XXI anterior por remoción del grupo de protección para producir un compuesto de la fórmula XXV como se describió anteriormente, o una sal del mismo, que puede ser luego transformado adicionalmente por ejemplo a través de los compuestos XXVI y XXVII y XXII y preferiblemente bajo condiciones de reacción análogas, o en cada caso una sal de los mismos, hasta un compuesto de la fórmula XXIII como se definió anteriormente, o una sal del mismo.

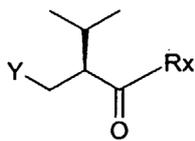
10 En una cuarta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende la reacción de un compuesto de la fórmula XVIII, o una sal del mismo, como se definió anteriormente, por medio de apertura reductiva del anillo hasta un compuesto de la fórmula XI como se mostró anteriormente, o una sal del mismo, cuya reacción como tal es also una modalidad de la invención. La apertura reductiva del anillo preferiblemente se lleva a cabo bajo condiciones como aquellas mencionadas anteriormente para la apertura del anillo en un compuesto de la fórmula XXI.

15 En una modalidad adicional de dicha cuarta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende la oxidación de un compuesto de la fórmula XXVI, o una sal del mismo, para producir un compuesto de lactona de la fórmula XXVIII, o una sal del mismo, como se describió anteriormente (preferiblemente bajo condiciones de reacción análogas a aquellas para la oxidación de un compuesto de la fórmula XVIII hasta un compuesto de la fórmula XIX como el mencionado más arriba) que, en aún una modalidad adicional de dicha cuarta modalidad de la invención, puede reaccionar luego con un compuesto de la fórmula XII, o una sal del mismo, como se describió anteriormente, preferiblemente bajo condiciones de reacción análogas a aquellas descritas para la reacción de un compuesto de la fórmula XI con un compuesto de la fórmula XX, para producir un compuesto de la fórmula XXII como se describió anteriormente, o una sal del mismo, que puede luego, en una modalidad adicional de dicha cuarta modalidad, ser desprotegido en un compuesto de la fórmula XXIII, o una sal del mismo, como se describió anteriormente, preferiblemente bajo condiciones análogas como se describió anteriormente para la desprotección de un compuesto de la fórmula XXII.

20 En una quinta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende la reacción de un compuesto de la fórmula XIX como se describió anteriormente, o una sal del mismo, por medio de apertura reductiva del anillo para producir un compuesto de la fórmula XXVII, o una sal del mismo, como se describió anteriormente. La apertura reductiva del anillo preferiblemente se lleva a cabo bajo condiciones como aquellas mencionadas anteriormente para la apertura del anillo en un compuesto de la fórmula XXI.

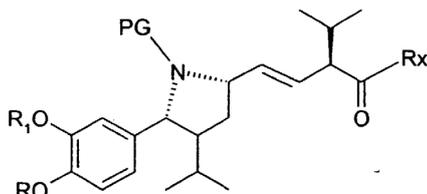
25 En una modalidad adicional de dicha quinta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende la reacción de un compuesto de la fórmula XXVII, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, como se describió anteriormente, preferiblemente bajo condiciones de reacción análogas a aquellas mencionadas más arriba para la reacción de un compuesto de la fórmula XIX con un compuesto de la fórmula XX, para producir un compuesto de la fórmula XXII como se describió anteriormente, o una sal del mismo, que puede luego, en una modalidad adicional de dicha quinta modalidad de la invención, ser desprotegido en un compuesto de la fórmula XXIII, o una sal del mismo, como se describió anteriormente, preferiblemente bajo condiciones de reacción análogas a aquellas descritas anteriormente para la desprotección de un compuesto de la fórmula XXII.

30 En una sexta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende la reacción de un compuesto de la fórmula X como se describió anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula XXIX,



(XXIX)

en donde Y es  $\text{Ph}_3\text{P}^+$  o  $(\text{AlkO})_2\text{P}(\text{O})$  en donde Alk es preferiblemente alquilo, por ejemplo alquilo  $\text{C}_1 - \text{C}_7$ , (los cuales pueden ser también preparados *in situ*, respectivamente) y Rx es hidroxilo, hidroxilo protegido, amino o  $\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CONH}_2$ , resultando en un compuesto de la fórmula XXX,

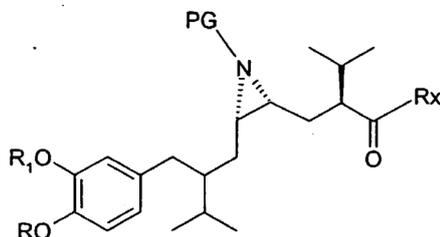


(XXX)

en donde R,  $\text{R}_1$  y PG son como se definió para un compuesto de la fórmula III y Rx es como se definió para un compuesto de la fórmula XXIX; o una sal del mismo. Aquí la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo, hidruro de sodio, butillitio, hexillitio,

ciclohexillitio o litio diisopropilamida, en solventes apropiados, tales como éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno o mezclas de dos o más de tales solventes, por ejemplo a temperaturas entre  $-78^\circ\text{C}$  y  $100^\circ\text{C}$ .

En una modalidad adicional de dicha sexta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende la reacción de un compuesto de la fórmula XXX, o una sal del mismo, bajo apertura reductiva del anillo de pirrolidina y formación de un anillo aziridina en la fórmula XXX para producir un compuesto de la fórmula XXXI,



(XXXI)

en donde R,  $\text{R}_1$  y PG son como se definió para un compuesto de la fórmula III y Rx es como se definió para un compuesto de la fórmula XXIX, o una sal del mismo. La apertura reductiva del anillo preferiblemente se lleva a cabo bajo condiciones como aquellas mencionadas anteriormente para la apertura del anillo en un compuesto de la fórmula XXI.

En una modalidad adicional de dicha sexta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende la reacción de un compuesto de la fórmula XXXI, o una sal del mismo, bajo apertura del anillo para producir un compuesto de la fórmula XXVII, o una sal del mismo, si Rx en el compuesto de la fórmula es OH (o si es hidroxilo protegido y el grupo de protección hidroxilo es removido primero para producir OH). La reacción de apertura del anillo puede, por ejemplo, llevarse a cabo bajo condiciones ácidas o básicas, preferiblemente en presencia de solventes apropiados, por ejemplo alcoholes, tal como etanol o metanol, éteres, tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos, tales como tolueno, o hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, por ejemplo a temperaturas entre  $0^\circ\text{C}$  y la temperatura de reflujo de la respectiva mezcla de reacción. Un compuesto de la fórmula XXVII, o una sal del mismo, pueden luego, en una modalidad preferida adicional de la sexta modalidad, ser convertido en un compuesto de la fórmula XXII como se describió anteriormente, o una sal del mismo, por reacción del mismo con un compuesto de la fórmula XX como se definió anteriormente hasta un compuesto de la fórmula XXII como se definió anteriormente, preferiblemente bajo condiciones de reacción análogas a aquellas mencionadas anteriormente; que, en una modalidad preferida adicional de la sexta modalidad, puede ser luego desprotegido hasta un compuesto de la fórmula XXIII, o una sal del mismo, preferiblemente bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para desprotección de un compuesto de la fórmula XXII.

En aún una modalidad adicional de dicha sexta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como aliskireno, comprende la reacción de un compuesto de la fórmula XXXI, o una sal del mismo, en donde Rx es

- 5 NH-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, bajo apertura del anillo (con condiciones preferiblemente análogas a aquellas descritas en el párrafo anterior) para producir un compuesto de la fórmula XXII, o una sal del mismo. Este último puede luego, en una modalidad preferida adicional de esta versión de la sexta modalidad, ser desprotegido hasta un compuesto de la fórmula XXIII, o una sal del mismo, preferiblemente bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para desprotección de un compuesto de la fórmula XXII.
- Todas estas rutas diferentes de síntesis muestran que proveyendo al compuesto de la fórmula X en una forma más eficiente, este intermediario central es útil para obtener inhibidores de renina en una cantidad de rutas posibles de síntesis especialmente para la síntesis de inhibidores de renina tal como aliskireno.
- 10 A continuación se hace un listado de definiciones de diferentes términos utilizados para describir los nuevos intermediarios y etapas de síntesis de la presente invención. Estas definiciones, ya sea por reemplazo de uno, más de uno o todas las expresiones o símbolos generales utilizados en la presente divulgación y por lo tanto produciendo modalidades preferidas de la invención, preferiblemente se aplican a los términos tal como son utilizados a todo lo largo de la descripción a menos que sean limitados en casos específicos ya sea en forma individual o como parte de un grupo más grande.
- 15 El término "inferior" o "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-" define una unidad estructural hasta e incluyendo máximo 7, especialmente hasta e incluyendo máximo 4, átomos de carbono, siendo dicha unidad estructural ramificada (una o más veces) o de cadena recta y enlazada a través de un carbono terminal o no terminal. Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> o inferior, por ejemplo, es n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo o preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, especialmente como metilo, etilo, n-propilo, sec-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo.
- 20 Halo o halógeno es preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo, lo más preferible flúor, cloro o bromo; donde se menciona halo, esto puede significar que uno o más (por ejemplo hasta tres) átomos de halógeno están presentes, por ejemplo en halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, tal como trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo.
- Alquilo preferiblemente tiene hasta 20 átomos de carbono y es más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>. Alquilo es de cadena recta o ramificada (una o, si se desea y es posible, más veces). Se prefiere especialmente el metilo.
- 25 Alcoialquilo es alquilo (que es preferiblemente como se acaba de definir) que está sustituido en un carbono, preferiblemente en un carbono terminal (en posición ω), con un grupo alquiloxi (= alcoxi) en donde alquilo es como se definió anteriormente, preferiblemente alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>. Como alcoialquilo, se prefiere especialmente 3-metoxipropilo.
- 30 Pueden estar presentes grupos de protección (ver también bajo "Condiciones Generales del Proceso") y deben proteger los grupos funcionales en cuestión contra reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Una característica de los grupos de protección es que ellos se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias indeseadas, para remover, típicamente por solvólisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, qué grupos de protección son adecuados con las reacciones mencionadas aquí anteriormente y más adelante. Preferiblemente, si están presentes dos o más grupos de protección en un intermediario mencionado aquí, se escogen de tal manera que, si uno de los grupos necesita ser removido, puede hacerse selectivamente, por ejemplo utilizando dos o más grupos de protección diferentes que pueden escindirse bajo condiciones diferentes, por ejemplo una clase por hidrólisis suave, la otra por hidrólisis bajo condiciones más duras, una clase por hidrólisis en presencia de un ácido, la otra por hidrólisis en presencia de una base, o una clase por escisión reductiva (por ejemplo por medio de hidrogenación catalítica), la otra por hidrólisis.
- 35 Como grupo de protección de hidroxilo, cualquier grupo que sea apropiado para protección reversible de grupos hidroxilo es posible, por ejemplo aquel mencionado en los libros de texto estándar bajo el título "Condiciones Generales del Proceso". Un grupo de protección de hidroxilo puede, solo por mencionar unos pocos ejemplos, ser seleccionado de un grupo que contiene (especialmente que consiste de) un grupo de protección sililo, especialmente diaril alquil sililo inferior, tal como difenil-tert-butil sililo, o más preferiblemente tri-alquil sililo inferior, tal como tert-butildimetilsililo o trimetilsililo; un grupo acilo, por ejemplo alcanoilo inferior, tal como acetilo; benzoilo; alcoxicarbonilo inferior, tal como tert-butoxicarbonilo (Boc), o fenil-alcoxicarbonilo inferior, tal como benciloxicarbonilo; tetrahidropiraniilo; 1-fenil-alquilo inferior sustituido o no sustituido, tal como bencilo o p-metoxibencilo, y metoximetilo.
- 40 Se prefieren especialmente Boc (que puede ser removido selectivamente por hidrólisis) y bencilo (que puede ser removido selectivamente por hidrogenación).
- 45 Como grupo de protección de amino, es posible cualquier grupo que sea apropiado para protección reversible de grupos hidroxilo, por ejemplo aquellos mencionados en los libros de texto estándar bajo "Condiciones Generales del Proceso". Un grupo de protección de amino puede, solo por mencionar unos pocos ejemplos, ser seleccionado de un grupo que incluye (especialmente que consiste de) acilo (especialmente el residuo de un ácido carbónico orgánico enlazado a través de su grupo carbonilo o un ácido sulfónico orgánico enlazado a través de su grupo sulfonilo), arilmetilo, mercapto eterificado, 2-acil-alqu-1-enilo inferior, sililo o N-alquilpirrolidinilideno inferior. Los grupos preferidos de protección de amina son alcoxicarbonilo inferior, especialmente tert-butoxicarbonilo (Boc), fenil-
- 50
- 55

alcoxicarbonilo inferior, tal como benciloxycarbonilo, fluorenil-alcoxicarbonilo inferior, tal como fluorenilmetoxycarbonilo, 2-alcanoilo inferior-alqu-1-en-2-ilo inferior y alcoxicarbonilo inferior-alqu-1-en-2-ilo inferior, dando se la mayor preferencia a isobutirilo, benzoilo, fenoxiacetilo, 4-tert-butilfenoxiacetilo, N,N-dimetilformamidinilo, N-metilpirrolidin-2-ilideno o especialmente tert-butoxicarbonilo.

- 5 Un grupo X diferente a hidroxilo o hidrógeno es preferiblemente a grupo saliente, por ejemplo halo, tal como cloro, bromo o yodo, o la unidad estructural aciloxi derivada de un ácido sulfónico orgánico, tal como a alcanosulfonilo, especialmente alcanosulfonilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, por ejemplo metanosulfonilo, haloalcanosulfonilo, especialmente haloalcanosulfonilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, tal como trifluorometano-sulfonilo, o arilsulfonilo sustituido o no sustituido, tal como toluolsulfonilo (tosilo).
- 10 Arilo sustituido o no sustituido es preferiblemente una unidad estructural arilo mono- o policíclica, especialmente monocíclica, bicíclica o tricíclica con 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenilo (muy preferido), naftilo (muy preferido), indenilo, fluorenilo, acenaptilenilo, fenilenilo o fenantrilo, y está sustituido o no sustituido por una o más, especialmente una a tres, unidades estructurales, preferiblemente independientemente seleccionadas a partir del grupo que consiste de alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, alqueno C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, alquino C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, tal como trifluorometilo, halo, especialmente flúor, cloro, bromo o iodo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, fenilo, naftilo, fenil- o naftil-alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, fenil- o naftil-alcanoilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, amino, mono- o di-(alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, fenil, naftil, fenil-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, naftil-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> y/o fenil- o naftil-alcanoilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>)-amino, carboxilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, fenoxycarbonilo, naftiloxycarbonilo, fenil- alquiloalcoxicarbonilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, naftil- alcoxicarbonilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-(alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, fenil, naftil, fenil-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> y/o naftil-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>)-aminocarbonilo, ciano, sulfo, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di-(alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, fenil, naftil, fenil-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> y/o naftil-alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>)-aminosulfonilo y nitro.

- Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula XXIII o en general sales de cualquiera de los intermediarios mencionados aquí, donde no se excluyen sales por razones químicas que la persona capacitada entenderá fácilmente. Pueden formarse donde están presentes los grupos que forman sales, tal como los grupos ácidos o básicos, que pueden existir en forma disociada al menos parcialmente, por ejemplo en un rango de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o pueden aislarse especialmente en forma sólida, especialmente cristalina.
- 25

- Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición ácida, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de compuestos de fórmula XXIII o cualquiera de los intermediarios mencionados aquí con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo imino o amino), especialmente las sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, halo ácidos, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tal como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido benzoico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftaleno-disulfónico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propilsulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.
- 35

- En presencia de radicales negativamente cargados, tales como carboxi o sulfo, también pueden formarse sales con bases, por ejemplo sales metálicas o de amonio, tales como sales de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoniaco o aminos orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri(2-hidroxietil)amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'-dimetilpiperazina.
- 40

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de fórmula XV o cualquiera de los intermediarios mencionados aquí puede formar también sales internas.

- Para propósitos de aislamiento o purificación de compuestos de la fórmula XXIII o en general para cualquiera de los intermediarios mencionados aquí también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, únicamente se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres de la fórmula XXIII (donde sea pertinente incluidos en preparaciones farmacéuticas), y estos son por lo tanto preferidos al menos en el caso de compuestos de la fórmula XXIII.
- 45

- En vista de la cercana relación entre los compuestos e intermediarios en forma libre y en la forma de sus sales, incluidas aquellas sales que pueden ser utilizadas como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o sales de los mismos, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida" e "intermediarios" aquí anteriormente y más adelante, especialmente con el(los) compuesto(s) de la fórmula XXIII, se entiende que se refiere a una o más sales de los mismos o una mezcla del correspondiente compuesto libre, intermediario o material de partida y una o más sales de los mismos, cada uno de los cuales tiene por objeto incluir también cualquier solvato, precursor metabólico tal como éster o amida del compuesto de fórmula XXIII, o sal de uno o más de estos, según sea apropiado y oportuno y si no se menciona explícitamente lo contrario. Pueden obtenerse diferentes formas cristalinas y por lo tanto están también incluidas.
- 50
- 55

5 Donde se utiliza la forma plural para compuestos, materiales de partida, intermediarios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, con ello se pretende decir uno (preferiblemente) o más compuesto(s) individual(es), sal(es), preparación(es) farmacéutica(s), enfermedad(es), trastorno(s) o similares, donde se usa el artículo singular o el artículo indefinido ("un", "una"), este no pretende excluir el plural, sino únicamente preferiblemente significa "uno".

Los materiales de partida son especialmente los compuestos de la fórmula I, II, y/o V mencionados aquí, los intermediarios son especialmente compuestos de la fórmula III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII y/o XIII.

10 La invención se relaciona con métodos de síntesis de los intermediarios de la fórmula III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII y/o XIII mencionados anteriormente a partir de sus respectivos precursores como se mencionó anteriormente. La invención se relaciona también con métodos de síntesis de los intermediarios de la fórmula III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII y/o XIII mencionados más arriba a partir de sus respectivos precursores como se mencionó anteriormente, incluidos los métodos con las etapas individuales de una secuencia que conduce a un compuesto de la fórmula XXIII, más de una o todas las etapas de dicha síntesis y/o sustancias farmacéuticamente activas, especialmente inhibidores de renina, lo más preferible aliskireno, incluidos los métodos con las etapas individuales de una  
15 secuencia que conduce a un compuesto de la fórmula XXIII, más de una o todas las etapas de dicha síntesis y/o sustancias farmacéuticamente activas, y/o su uso en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, tal como inhibidores de renina, especialmente aliskireno.

20 A continuación, se suministran las definiciones de los sustituyentes de los compuestos descritos allí incluidas las modalidades preferidas. Cada una de las definiciones para un sustituyente, en particular una definición preferida, se puede combinar con cualquier definición para los otros sustituyentes, en particular sus definiciones preferidas.

R es hidrógeno, alquilo o alcoxilalquilo, preferiblemente alquilo, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, especialmente metilo.

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo o alcoxilalquilo; preferiblemente alcoxilalquilo, más preferiblemente alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>, especialmente 3-metoxipropilo.

25 R<sub>2</sub> es alquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, especialmente metilo. Alternativamente R<sub>2</sub> es preferiblemente un alquilo quiral, tal como D o L-mentilo.

R' es alquilo o aralquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - fenil alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> o bencilo, especialmente etilo.

#### Condiciones Generales del Proceso

30 Lo siguiente, de acuerdo con los conocimientos de una persona capacitada en el arte acerca de las posibles limitaciones en el caso de reacciones individuales, aplica en general a todos los procesos mencionados aquí anteriormente y más adelante, aunque se prefieren las condiciones de reacción específicamente mencionadas más arriba o más abajo, en particular en los ejemplos.

35 En cualquiera de las reacciones mencionadas aquí anteriormente y más adelante, se pueden utilizar grupos de protección según convenga o se desee, incluso si no se menciona esto específicamente, para proteger grupos funcionales que no tienen la intención de participar en una reacción dada, y pueden ser introducidos y/o removidos en etapas apropiadas o deseadas. Las reacciones que incluyen el uso de grupos de protección son por lo tanto incluidas como reacciones siempre que sea posible sin mención específica de protección y/o desprotección en esta especificación.

40 Dentro del alcance de esta divulgación únicamente un grupo fácilmente separable que no sea un constituyente del producto final deseado particular de fórmula XXIII es denominado un "grupo de protección", a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de grupos funcionales por medio de tales grupos de protección, los grupos de protección en sí mismos, y las reacciones apropiadas para su introducción y separación son descritos por ejemplo en trabajos estándar de referencia, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4th edition, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y  
50 en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos de protección es que ellos pueden ser fácilmente removidos (es decir sin la aparición de reacciones secundarias indeseadas) por ejemplo por solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo por medio de escisión enzimática). Se pueden seleccionar diferentes grupos de protección de tal manera que puedan ser removidos selectivamente en diferentes etapas mientras que otros grupos de protección permanecen intactos. Se pueden seleccionar fácilmente las correspondientes alternativas por parte de la persona capacitada en el arte a  
55

partir de aquellas dadas en los trabajos estándar de referencia mencionados más arriba o la descripción o los Ejemplos dados allí.

5 Todas las etapas del proceso mencionadas anteriormente pueden ser llevadas a cabo bajo condiciones de reacción ya conocidas, preferiblemente aquellas mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de solventes o diluyentes, preferiblemente solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de neutralización o de condensación, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo en la forma de  $H^+$ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura elevada, normal o reducida, por ejemplo en un rango de temperatura aproximadamente desde -100 TC hasta aproximadamente 190 TC, preferiblemente aproximadamente desde -80 TC hasta aproximadamente 150 TC, por ejemplo desde -80 hasta -60 TC, a temperatura ambiente, desde -20 hasta 40 TC o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, según sea conveniente bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

15 Los solventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular incluyen a aquellos mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior - alcanosatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tal como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes pueden ser utilizadas también en la elaboración, por ejemplo por medio de cromatografía o particionamiento. Donde se requiera o se desee, se pueden utilizar solventes absolutos o libres de agua.

25 Cuando se requiera, la elaboración de las mezclas de reacción, especialmente con el propósito de aislar compuestos o intermediarios aislados, sigue procedimientos y etapas habituales, por ejemplo seleccionadas del grupo que comprende pero no se limita a extracción, neutralización, cristalización, cromatografía, evaporación, secado, filtración, centrifugación.

30 La invención se relaciona también con aquellas formas del proceso en las cuales un compuesto que puede ser obtenido como intermediario en cualquier etapa del proceso es utilizado como material de partida y las etapas restantes del proceso se llevan a cabo, o en las cuales se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto que puede ser obtenido por medio del proceso de acuerdo con la invención es producido bajo las condiciones del proceso y procesado adicionalmente *in situ*. En el proceso de la presente invención se utilizan preferiblemente aquellos materiales de partida que resultan en compuestos de fórmula XV - descritos como los preferidos. Se da especial preferencia a condiciones de reacción que sean idénticas o análogas a aquellas mencionadas en los Ejemplos. La invención se relaciona también con nuevos compuestos de partida e intermediarios descritos aquí, especialmente aquellos que conducen a los compuestos mencionados como preferidos aquí.

La invención se relaciona especialmente con cualquiera de los métodos descritos aquí anteriormente y más adelante que conduzcan a aliskireno, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención.

Cuando se menciona en los Ejemplos, "boc" significa tert-butoxicarbonilo.

#### 45 Ejemplos:

Los siguientes ésteres de aminoácido son compuestos nuevos

50 **Clorhidrato del éster 4-nitrobencílico del ácido amino acético:** A una solución del ácido N-tert-butoxicarboxiamino acético (8,76 g) en 3,5 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente se le añaden 8,42 g de 4-nitrobencílicoalcohol. A la solución clara se le añaden 0,18 g de N,N-dimetilaminopiridina y una solución de 11,86 g de dicitohexilcarbodiimida en 15 mL de acetonitrilo en un lapso de 15 minutos manteniendo la temperatura a 20°C. Se agita la suspensión resultante durante 2 horas a temperatura ambiente y se enfría a 0°C y se filtra. Se lava el sólido con 40 mL de acetonitrilo en 4 porciones. Al filtrado se le añaden 38,5 mL de una solución 3,9 M de ácido clorhídrico en acetato de etilo en un lapso de 20 minutos manteniendo la temperatura a temperatura ambiente. Se agita la suspensión resultante durante 1 hora a temperatura ambiente y se recoge el sólido por filtración. Se lava el sólido con 80 mL de acetonitrilo y se seca al vacío para producir 11,9 g del compuesto del título. RMN -  $^1H$ ,  $\delta$   $d^6$ -DMSO: 8.70 - 8.50 (3H, Brs,  $NH_3$ ), 8.25 (2H, m, Ph), 7.70 (2H, m, Ph), 5.40 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.93 (2H, s,  $CH_2$ ).

En forma similar se pueden preparar los siguientes ésteres de glicina:

**Clorhidrato del éster del {éster metílico del ácido 1(R)-hidroxi-fenil acético} del ácido amino acético.** RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $d^6$  - DMSO: 8.75 - 8.60 (3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 7.50 - 7.25 (5H, m, Ph), 6.10 (1H, s, CH), 4.25 - 4.00 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.63 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ )

5 **Clorhidrato del éster del {éster metílico del ácido 1(S)-hidroxi-fenil acético} del ácido amino acético.** RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $d^6$  - DMSO: 8.75 - 8.60 (3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 7.50 - 7.25 (5H, m, Ph), 6.10 (1H, s, CH), 4.25 - 4.00 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.63 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ).

**Clorhidrato del éster bencidrílico del ácido amino acético.** RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $d^6$  - DMSO: 8.50 - 8.30 (3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 7.50 - 7.30 (10H, m, 2 x Ph), 6.95 (1H, s, CH), 3.70 - 3.50 (2H, Brs,  $\text{CH}_2$ ).

10 **Clorhidrato del éster adamantan-1-ilmetílico del ácido amino acético.** RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.60 - 8.30 (3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 3.83 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.78 (2H, Brs,  $\text{CH}_2$ ), 2.00 - 1.50 (15H, m).

**Clorhidrato del éster {2(S)-hidroxifenietílico} del ácido amino acético.** RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $d^6$  - DMSO: 8.55 - 8.35 (3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 7.45 - 7.25 (5H, m, Ph), 5.95 (1H, q, CH), 3.90-3.75 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.50 (3H, d,  $\text{CH}_3$ ).

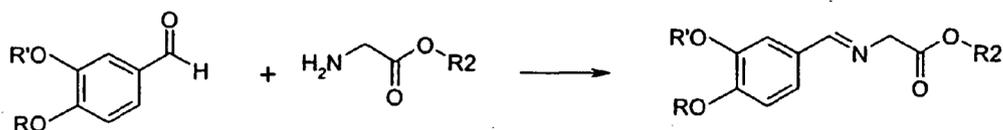
15 **Clorhidrato del éster {2(R)-hidroxifenietílico} del ácido amino acético.** RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $d^6$  - DMSO: 8.55 - 8.35 (3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 7.45 - 7.25 (5H, m, Ph), 5.95 (1H, q, CH), 3.90-3.75 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.50 (3H, d,  $\text{CH}_3$ ).

**Clorhidrato del éster (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido amino acético.** RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $d^6$  - DMSO: 4.63 (1H, td, CHO), 3.55 (2H, s,  $\text{NCH}_2$ ), 1.85 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.65 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.55 - 1.25 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.15 (2H, m, 2 x CH), 0.85 (3H, d, Me), 0.46 (6H, d,  $\text{Me}_2$ ).

20 **Clorhidrato del éster (1S, 2R, 5S)-5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-ciclohexílico del ácido amino acético.** RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $d^6$  - DMSO: 8.60 - 8.30 (3H, m,  $\text{NH}_3$ ), 7.30 (3H, m, Ph), 7.10 (2H, m, Ph), 4.80 (1H, m, CHO), 3.33 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.62 (1H, d, CH), 2.05 (1H, m, CH), 1.70 - 0.80 (15H, m).

**Clorhidrato del éster (S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido amino acético.** RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $d^6$  - DMSO: 8.40 - 8.20 (3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 4.69 (1H, m, CHO), 3.38 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.30 (4H, s, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1.80 - 0.80 (12H, m).

25 **Clorhidrato del éster isopropílico del ácido amino acético.** RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $d^6$  - DMSO: 8.60 - 8.40 (3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 5.00 (1H, m, CHO), 4.37 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.75 (2H, Brs,  $\text{CH}_2$ ), 3.37 (3H, s, MeO), 2.15 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.34 (6H, d, 2 x Me).



**Éster etílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** R2 = Et

30 Se suspende la sal clorhidrato del éster etílico de glicina (6,98 g, 0,05 mol) en 100 mL de cloruro de metileno. A la suspensión se le añade una solución de 11,2 g (0,05 mol) de 4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-benzaldehído en 10 mL de cloruro de metileno seguido por 0,5 mol de sulfato de magnesio anhidro. Se añade trietilamina (5,31 g, 0,052 mol) en el lapso de 15 minutos. Se agita la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente y se filtra. Se remueve el solvente al vacío a temperatura ambiente y se suspende el residuo en tert-butilmetil éter y se agita durante 2 horas y se filtra. Se remueve el solvente al vacío a temperatura ambiente para producir la imina IIIa como un aceite de color amarillo pálido. RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.10 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.78 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.18 (2H, q), 4.10 (2H, t), 3.82 (3H, s), 3.50 (2H, t), 3.25 (3H, s), 2.05 (2H, m), 1.10 (3H, t).

40 **Éster tert-butílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** preparado como en el caso anterior. RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.18 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.22 (1H, m), 6.90 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.20 (2H, t), 3.92 (3H, s), 3.59 (2H, t), 3.37 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.52 (9H, s).

**Éster (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético IIIa:** preparado como en el caso anterior. RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.50 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.00 (1H, m), 4.65 (1H, td), 4.34 (2H, ABq), 4.09 (2H, t), 3.82 (3H, s), 3.47 (2H, t), 3.35 (3H, s), 2.05 - 1.80 (4H, m), 1.63 (2H, m), 1.55 - 1.35 (4H, m), 1.10 - 0.95 (5H, m), 0.85 (6H, d), 0.62 (3H, d).

45 **Éster bencílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético IIIa:** preparado como en el caso anterior. RMN -  $^1\text{H}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.20 (1H, s,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.52 (1H, m, Ph), 7.45 - 7.30 (4H, m,

Ph), 7.20 (1H, m, Ph), 6.90 (2H, m, Ph), 5.25 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 4.45 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4.20 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93 (3H, s, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.36 (3H, s, MeO), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>).

**Éster isopropílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético IIIa:** preparado como en el caso anterior. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.20 (1H, s, CHN), 7.51 (1H, m, Ph), 7.21 (1H, m, Ph), 6.90 (1H, s, Ph), 5.12 (1H, m, CHO), 4.37 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4.18 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93 (3H, s, MeO), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O) 3.37 (3H, s, MeO), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.28 (6H, d, 2 x Me).

**Éster (1S, 2R, 5S)-5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-ciclohexílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético IIIa:** preparado como en el caso anterior. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.00 (1H, s, CH=), 7.45 (2H, m, Ph), 7.35 - 7.25 (5H, m, Ph), 7.18 (2H, m, Ph), 7.00 (1H, m, Ph), 6.88 (2H, m, Ph), 4.40 (1H, m, CHO), 4.20 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>O), 3.900 (3H, m, MeO), 3.55 (5H, m, CH<sub>2</sub>O + MeO), 3.35 (3H, d, Me), 3.10 (3H, q, CH<sub>3</sub>), 2.20 - 1.40 (8H, m), 1.35 (6H, s, 2 x Me), 0.90 (3H, d, CH<sub>3</sub>).

**Éster (R)-biciclo [2.2.1]hept-2-ílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético IIIa:** preparado como en el caso anterior. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.18 (1H, s, CH=N), 7.50 (1 H, m, Ph), 7.18 (1H, m, Ph), 6.39 (1H, m, Ph), 4.77 (1H, dd, CHO), 4.37 (2H, s, CH<sub>2</sub>). 4.19 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93 (3H, s, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.38 (3H, s, MeO), 3.10 (1H, q, CH), 2.14 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.9 - 1.65 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.58 (1H, m, CH), 1.42 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.31 - 1.5 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.00 (3H, s), 0.85 (6H, m, 2 x Me).

**Éster (S)-1-fenil-etílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético IIIa:** preparado como en el caso anterior. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.18 (1H, s, CH=N), 7.49 (1H, m, Ph), 7.90 - 7.25 (4H, m, Ph), 7.19 (1H, m, Ph), 6.90 (1H, m, Ph), 6.00 (1H, q, CHO), 4.40 (2H, ABq, CH<sub>2</sub>N), 4.19 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93 (3H, s, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.39 (3H, s, MeO); 3.10 (1H, q, CHO), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 1.60 (3H, d, CH<sub>3</sub>).

**Éster (S)-1-fenil-etílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético IIIa:** preparado como en el caso anterior. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.18 (1H, s, CH=N), 7.49 (1H, m, Ph), 7.90 - 7.25 (4H, m, Ph), 7.19 (1H, m, Ph), 6.90 (1H, m, Ph), 6.00 (1H, q, CHO), 4.40 (2H, ABq, CH<sub>2</sub>N), 4.19 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93 (3H, s, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.39 (3H, s, MeO); 3.10(1H, q, CHO), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 1.60(3H, d, CH<sub>3</sub>).

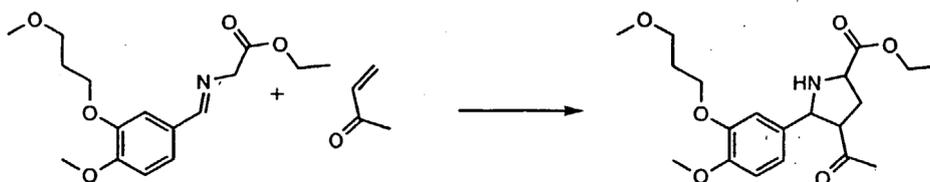
**Éster del {éster metílico del ácido (S)-mandélico} del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético IIIa:** preparado como en el caso anterior. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.22 (1H, s, CHN), 7.55 - 7.31 (5H, m, Ph), 7.20 (1 H, m, Ph), 6.85 (2H, m, Ph), 6.05 (1 H, s, CHO), 4.55 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4.15 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.90 (3H, s, MeO), 3.74 (3H, s, MeO), 3.56 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.35 (3H, s, MeO), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>),

**Éster 4-nitrobencílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético IIIa:** preparado como en el caso anterior. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.31 (1H, s, CHN), 8.23 (2H, m, Ph), 7.40 (2H, m, Ph), 7.40 (1H, m, Ph), 7.28 (1H, m, Ph), 7.03 (1H, m, Ph), 5.32 (2H, s, PhCH), 4.50 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4.05 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.82 (3H, s, MeO), 3.48 (2H, t, CH<sub>2</sub>O) 3.21 (3H, s, MeO), 1.95 (2H, m, CH<sub>2</sub>),

**Éster 4-nitrobencílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético IIIa:** preparado como en el caso anterior. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.20 (1 H, s, CHN), 7.51 - 7.20 (1H, 2 x Ph), 7.00 (1H, s, CH), 6.90 (2H, m, Ph), 4.51 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4.19 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93 (3H, s, MeO), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O) 3.35 (3H, s, MeO), 2.14 (2H, m, CH<sub>2</sub>),

**Éster 1-adamantimetílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético IIIa:** preparado como en el caso anterior. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.20 (1 H, s, CHN), 7.51 (1 H, m, Ph), 7.21 (1H, m, Ph), 6.90 (2H, m, Ph), 4.41 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4.19 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.91 (3H, s, MeO), 3.80 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O) 3.38 (3H, s, MeO), 2.14 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.00 (3H, Brs, 3 x CH), 1.75 - 1.55 (10H, m, 5 x CH<sub>2</sub>).

**4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester, IVa:**



Una solución del éster etílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa (14,9 g, 0,0482 mol) en 100 mL de tolueno es tratada con 3,04 g (0,0434 mol) de metil vinil cetona. Se enfría la mezcla a 0°C y se añade acetato de plata (12,1 g). Se añade una solución de trietilamina (5,4 g, 0,053 mol) en 10 mL de tolueno y se calienta la mezcla a temperatura ambiente. Se agita la reacción durante 3,5 horas y se filtra. Se remueve el solvente al vacío para producir un aceite. Este aceite puede ser purificado en gel de sílice eluyendo con mezclas de heptano/acetato de etilo para producir la pirrolidina libre IVa. RMN - <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>: 6.80 - 6.70 (3H, m), 4.21

(1H, d), 4.10 (2H, t), 4.05 (2H, t), 3.85 (1H, t), 3.78 (3H, s), 3.48 (2H, t), 3.35 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50 - 2.30 (2H, m, se convierte en 1H en intercambio de D<sub>2</sub>O), 2.21 (1H, m), 2.05 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.10 (3H, t).

**Sal clorhidrato del éster etílico del ácido 4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, IVa (HCl):**

- 5 Se redisuelve el aceite anterior en 200 mL de tolueno enfriado a 0°C y se añade gota a gota una solución de gas HCl en acetato de etilo (25,3 mL de una solución 4,0 M). Se forma una suspensión blanca espesa que se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se filtra la suspensión y se lava el sólido con 300 mL de acetato de etilo en tres porciones. Se seca el sólido al vacío a 30°C durante 24 horas para producir la sal clorhidrato que contiene clorhidrato de trietilamina. Se puede preparar RMN <sup>1</sup>H (de sal 4.HCl), CDCl<sub>3</sub>: 6.85 - 6.75 (3H, m), 5.35 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 4.39 (2H, m), 4.10 (2H, t), 3.85 (3H, s), 3.78 (1H, m), 3.55 (2H, t), 3.35 (3H, s), 2.80 - 2.65 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.85 (3H, s), 1.39 (3H, t).

- 15 En forma similar se prepara el **éster t-butílico del ácido 4-(S)-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, IVa** como un racemato a partir del éster tert-butílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.85 - 6.80 (3H, m, Ph), 4.53 (1H, d, PhCHN), 4.10 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.85 - 3.80 (4H, m, MeO + NCH), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.41 (1 H, m, CHCO), 3.35 (3H, s, MeO), 2.30 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.10 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.65 (3H, s, Me), 1.54 (9H, s, tBu) se pueden preparar. El epímero 4-acetilo también se puede aislar a partir de esta reacción: **éster t-butílico del ácido 4-(R)-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**, RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.85 (3H, m, Ph), 4.70 (1H, d, PhCHN), 4.10 (3H, m, CH<sub>2</sub>O+PhCHN), 3.85 (3H, s, MeO), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.36 (4H, s, MeO +CH), 2.26 (1H, m, CH), 2.15 - 2.00 (3H, m, CH<sub>2</sub> + CH), 1.63 (3H, s, Me), 1.50 (9H, s, tBu).

**Éster t-butílico del ácido (2S, 4S, 5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico.**

- 25 Se suspenden acetato de plata (0,085 g, 0,51 mmol) y 267,2 mg de (R)-QUINAP en 30 mL de tetrahidrofurano seco a temperatura ambiente. Se agita la mezcla durante dos horas en la oscuridad después de lo cual se forma una solución clara. Se añade luego esta solución catalizadora a una solución de 6,41 g del éster t-butílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético en 55 mL de tetrahidrofurano a -30°C en un lapso de 5 a 10 minutos. Se añaden metilvinil cetona (1,33 g) y base de Hünig (0,246 g) y se agita la reacción en ausencia de luz durante 5 días a -30°C.

- 30 Se añade una solución de cloruro de amonio (20 mL, 27%) y se calienta la mezcla a temperatura ambiente. Se añaden acetato de etilo (100 mL) y agua (10 mL) y se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se separa la fase orgánica y se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se remueve el solvente a presión reducida para producir un aceite.

- 35 Se disuelve el aceite en una mezcla 1:1 de tert-butilmetil éter y acetato de etilo y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se filtra y se remueve el solvente al vacío. Se recoge luego el residuo (7,56 g) en 30 mL de diisopropiléter y se agita la suspensión durante 2 horas a temperatura ambiente. Se recoge el sólido por filtración y se lava con 2 x 9 mL de diisopropiléter y se seca a 30°C al vacío durante la noche para producir 4 g del compuesto deseado en una proporción del 79% con respecto a lo esperado. Una segunda recristalización a partir de diisopropiléter aumenta la pureza hasta > 97%. [α]<sub>D</sub> = +47,1° (1 % de CHCl<sub>3</sub>).

El reemplazo de (R)-QUINAP con (S)-QUINAP produce el otro enantiómero, **éster t-butílico del ácido (2R, 4R, 5S) - 4 - Acetil - 5 - [4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**, [α]<sub>D</sub> = -47,1° (1 % de CHCl<sub>3</sub>).

- 40 **Éster (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido (2S, 4S, 5R) - 4 - acetil - 5 - [4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico y ácido (2R, 4R, 5S) - 4 - acetil - 5 - [4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico.** Se trata una solución de 13,7 g del éster (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético en 50 mL de tolueno con 2,10 g de Metilvinil cetona a temperatura ambiente. Se añaden secuencialmente acetato de plata (0,15 g), trifenilfosfina (0,24 g) y quinina (0,29 g) y se agita la mezcla en ausencia de luz durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añade una solución de cloruro de amonio (25 mL, 27%) y 10 mL de agua y se extrae la mezcla. Se separa la fase orgánica y se remueve el solvente al vacío para producir un semisólido. Se agita esto en 150 mL de tert-butilmetil éter a temperatura ambiente, se filtra y se lava el sólido con 2 x 20 mL de tert-butilmetil éter y se seca al vacío para producir 4,69 g de los compuestos deseados como una mezcla de diastereoisómeros, estando presente alrededor del 78% con respecto a lo esperado del éster (1 R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido (2S, 4S, 5R) - 4 - Acetil - 5 - [4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico. Se evaporó el licor madre para producir un semisólido, que se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en 50 mL de diisopropiléter. La filtración y el secado produjeron 2,92 g de un sólido que contiene alrededor de 65% con respecto a lo esperado del otro diastereoisómero.

- 55 Se disuelve el sólido que contiene 78% con respecto a lo esperado del éster (1 R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido (2S, 4S, 5R) - 4 - Acetil - 5 - [4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, (4.10 g) en 120 mL de isopropanol a 70°C y se filtra. Se lava el sólido con 2 x 20 mL de isopropanol caliente y se enfría el

filtrado a temperatura ambiente en un lapso de 4 horas y se agita durante 4 horas adicionales. Se recolecta el sólido por medio de filtración y se lava dos veces con 20 mL de isopropanol. Después de secar durante 24 horas a 35°C al vacío se obtienen 2,19 g del **éster (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido (2S, 4S, 5R) - 4-Acetil - 5 - [4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico** con una rotación específica de - 66° (1% en cloroformo) y un p. f. de 136,4°C correspondiente a un 99% con respecto a lo esperado. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.90 - 6.80 (3H, m, Ph), 4.90 - 4.79 (1H, td, CHO), 4.53 (1H, d, PhCHN), 4.12 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.95 - 3.86 (1 H, m, NCHCO), 3.86 (3H, s, MeO), 3.59 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.44 (1 H, m, CHCO), 3.38 (3H, s, MeO), 2.43 - 2.25 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.11 (3H, m, CH<sub>2</sub>+ CH), 1.95 (1H, m, CH), 1.72 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.66 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 1.61 - 1.40 (2H, m), 1.17 - 0.99 (2H, m), 0.97 - 0.88 (7H, m, <sup>1</sup>Pr + CH), 0.82 (3H, d, Me)

10 El otro isómero puede ser obtenido por medio de recristalización de 65% de material con respecto a lo esperado a partir de 100 mL de di-isopropiléter caliente. **Éster (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido (2R, 4R, 5S) - 4 - Acetil - 5 - [4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**, 1,53 g con una rotación específica de -13,4° (1% en cloroformo), correspondiente a un % con respecto a lo esperado del 87%. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.85 (3H, m, Ph), 4.83(1 H, td, J = 11 & 4 Hz, CHO), 4.53 (1H, d, J = 8.1 Hz, PhCHN), 4.11 (1 H, td, J = 6.58 & 2.5Hz, CHO), 3.91 (2H, t, CH<sub>2</sub>O) 3.86 (3H, s, MeO), 3.59 (2H, t, CH<sub>2</sub>O) 3.44 (1 H, m, CHCO), 3.38 (3H, s, MeO), 2.95 - 2.50 (1 H, Brs, NH), 2.36 (2H, ABq, CH<sub>2</sub>), 2.11 (3H, m, CH<sub>2</sub> + CH), 1.96 (1H, m, CH), 1.72 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.67 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 1.60 - 1.42 (2H, m), 0.93 (6H, m, <sup>1</sup>Pr), 0.83 (3H, d, Me).

20 En forma similar se prepara el **éster benzhidrílico del ácido 4(R)-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, IVa** como un racemato del éster benzhidrílico del ácido {[1-[4-Metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.45 - 7.25 (10H, m, Ph), 7.01 (1H, Brs, NH), 6.80 (3H, -m, Ph), 4.55 (1H, d, NCHCO), 4.10 - 4.03 (3H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.45 (1H, q, CHCO), 3.35 (3H, s, MeO), 2.45 (1H, dd, CH), 2.35 (1H, dd, CH), 2.10 - 2.05 (5H, m, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 1.65 (3H, s, CH<sub>3</sub>). El epímero en la posición 4, **éster benzhidrílico del ácido 4(S)-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.40 - 7.25 (10H, m, Ph), 6.941 (1H, Brs, NH), 6.80 (3H, m, Ph), 4.68 (1 H, d, NCHCO), 4.35 (1 H, dd, PhCHN), 4.10 - 4.03 (3H, m, CH<sub>2</sub>O + CH), 3.85 (3H, s, MeO), 3.8 (2H, t, CH<sub>2</sub>C), 3.38 - 3.30 (4H, m, MeO + CHCO), 2.75 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.08 (5H, m, CH<sub>2</sub> +CH<sub>3</sub>), 1.58 (3H, s, CH<sub>3</sub>), puede aislarse también a partir de esta reacción.

30 En una forma similar, se puede preparar el **éster 4-nitrobencílico del ácido 4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.40 (5H, m, Ph), 7.05 (1 H, m, Ph), 6.95 (1 H, m, Ph), 6.82 (1 H, m, Ph), 5.22 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 4.21 (1H, d, PhCHN), 4.15 - 4.00 (3H, m, CH<sub>2</sub>O + CHN), 3.86 (3H, s, MeO), 3.57 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.35 (3H, s, MeO), 3.10 (1H, m, CHCO), 2.75 - 2.25 (3H, m, CH<sub>2</sub> + NH), 2.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.00 (3H, s, CH<sub>3</sub>). En forma similar, no se formó el **éster adamantan-1-ilmetílico del ácido 4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**. RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>.

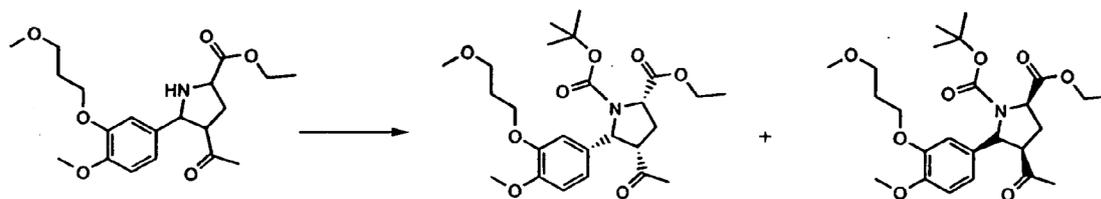
35 En una forma similar, se puede preparar el clorhidrato del **éster (S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido 4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**. RMN - <sup>1</sup>H, δ d<sup>6</sup>DMSO: 9.50 - 9.20 (2H, Brs NH<sup>+</sup><sub>2</sub>), 7.45 (1H, m, Ph), 7.25 - 7.10 (2H, m, Ph), 4.95 - 4.70 (3H, m, CHO + PhCHN + NCHCO), 4.20 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.95 (3H, s, MeO), 3.65 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.51 (3H, s, MeO), 3.25 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.09 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.30 (3H, s, Me), 2.2 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.05 - 1.65 (3H, m), 1.10 (3H, s, Me), 0.95 (3H, s, Me).

40 En una forma similar, se puede preparar el **éster (R)-metoxicarbonil-fenil-metílico del ácido 4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**. RMN - <sup>1</sup>H, δ d<sup>6</sup>DMSO: 7.80 - 7.35 (6H, m, NH<sup>+</sup><sub>2</sub> + Ph), 7.30 - 7.15 (3H, m, Ph), 6.85 (1 H, m, Ph), 6.12 (1 H, s, CHO), 4.30 - 4.10 (3H, m, CH<sub>2</sub>O+ PhCH), 3.90 (3H, s, MeO), 3.81 (3H, m, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.40 (3H, s, MeO), 3.20 (1 H, m, CHCO), 2.20 (2H, m, CH<sub>2</sub>).

45 En una forma similar, se prepara el **éster bencílico del ácido 4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, IVa** como un racemato del éster bencílico del ácido {[1-[4-Metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético. Se puede preparar RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.40 (5H, m, Ph), 7.05 (1H, m, Ph), 6.95 (1H, m, Ph), 6.82 (1H, m, Ph), 5.22 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 4.21 (1H, d, PhCHN), 4.15 - 4.00 (3H, m, CH<sub>2</sub>O+ CHN), 3.86 (3H, s, MeO), 3.57 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.35 (3H, s, MeO), 3.10 (1 H, m, CHCO), 2.75 - 2.25 (3H, m, CH<sub>2</sub> + NH), 2.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.00 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

50 En una forma similar utilizando (R)-QUINAP, se puede preparar el **éster isopropílico del ácido (2S, 4S, 5R)-4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**, RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.89 - 6.79 (3H, m, Ph), 5.15 (1 H, m, CHO), 4.52 (1 H, d, PHCHN), 4.11 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.85 (3H, s, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.41 (1H, m, CHCO), 3.48 (3H, s, MeO), 2.39 (1 H, ddd, CH), 2.29 (1H, ddd, CH), 2.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.30 (6H, 2 que se superpone a d, 2 x Me). Se puede aislar también el epímero del **éster isopropílico del ácido (2R, 4R, 5S)-4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**; RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.89 - 6.79 (3H, m, Ph), 5.15 (1H, m, CHO), 4.52 (1H, d, PHCHN), 4.11 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.85 (3H, s, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O) 3.41 (1H, m, CHCO), 3.48 (3H, s, MeO), 2.39 (1H, ddd, CH), 2.29 (1H, ddd, CH), 2.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.30 (6H, 2 que se superpone a d, 2 x Me).

**Éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S,4S,5R)-4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y Éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2R,4R,5S)-4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico:**



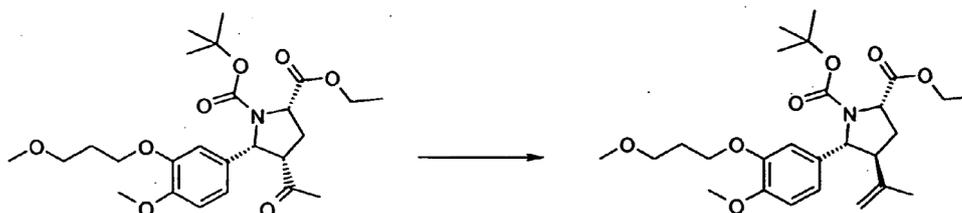
Se suspende la sal clorhidrato del éster etílico el ácido 4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, IVa (HCl) (17,7 g, 0,0425 mol) en 250 mL de acetato de etilo a temperatura ambiente. Se añade gota a gota base de Hünig (10,7 g, 0,083 mol) seguido por 0,1 g de 4-N,N-dimetilaminopiridina. Se trata la mezcla con una solución de Boc<sub>2</sub>O (9,27 g, 0,0425 mol) en 20 mL de acetato de etilo. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y se la trata con 200 mL de ácido cítrico acuoso al 10%. Se separa la fase orgánica y se la lava dos veces con 300 mL de agua que contiene 10 mL de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguido por un lavado con 300 mL de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Se remueve el solvente al vacío a 35°C para producir 16,2 g de un aceite. Se purifica este aceite por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/heptano para producir el compuesto del título. RMN - <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>: 7.15 (1H, m), 6.85 (1 H, m), 6.65 (1 H, m), 5.11 & 5.05 (1 H, d, rotámeros), 4.30 - 4.10 (3H, m), 4.05 (2H, t), 3.75 (3H, s), 3.50 (2H, t), 3.38 (1H, m), 3.25 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.05 (2H, m), 1.80 & 1.75 (3H, s, rotámeros), 1.25 & 1.15 (9H, s, rotámeros), 1.25 (3H, t).

Se disuelve una solución de 1 g de este aceite en 12 mL de una mezcla de hexano/etanol/acetonitrilo (7/4/1) y se la aplica una columna de cromatografía Chiralpack AD-H de 30 x 250 mm y se eluye con una mezcla de CO<sub>2</sub> y hexano/etanol (8/2). Se eluye primero el **éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2R,4R,5S)-4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico** de la columna, tiempo de retención, 1,83 minutos, rotación específica = +16.8° (1 % en cloroformo), seguido por el **éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S,4S,5R)-4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico**; tiempo de retención, 2,02 minutos, rotación específica = -17.6° (1% en cloroformo).

**Éster 2-t-butílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S, 4S, 5R) - 4 - Acetil - 5 - [4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.** Se suspende el éster t-butílico del ácido (2S, 4S, 5R) - 4 - Acetil - 5 - [4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico (10,0 g, 0,02455 mol) en 175 mL de acetato de etilo a temperatura ambiente seguido por 0,1 g de 4-N,N-dimetilaminopiridina. Se trata la mezcla con una solución de Boc<sub>2</sub>O (5,36 g, 0,0425 mol) en 20 mL de acetato de etilo. Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y se la trata con 200 mL de ácido cítrico acuoso al 10%. Se separa la fase orgánica y se lava dos veces con 300 mL de agua que contiene 10 mL de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguido por un lavado con 300 mL de agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Se remueve el solvente al vacío a 35°C para producir 16,2 g de un aceite. Se purifica este aceite por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/heptano produciendo el compuesto del título. RMN - <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>: 7.18 (1H, m, Ph), 7.04 (1 H, m, Ph), 6.79 (1H, m, Ph), 5.32 & 5.13 (1 H, PhCHN, rotámeros), 4.22 (1 H, m, NCHCO<sub>2</sub>), 4.14 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.84 (3H, m, CH<sub>3</sub>O), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.44 (1H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.37 (3H, s, MeO), 2.56 (1H, m, CH), 2.31 (1H, m, CH), 2.10 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.90 & 1.84 (3H, s, rotámeros de Me), 1.55 (9H, s, tBu-éster), 1.43 & 1.25 (9H, s, rotámeros de tBu carbamato). Rotación específica +13,4° (1% en cloroformo).

En una forma similar se puede preparar el **éster bencílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S, 4S, 5R) - 4 - Acetil - 5 - [4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico** a partir del éster bencílico de ácido 4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.40 (5H, m, Ph), 7.19 (1 H, m, Ph), 7.00 & 6.95 (1H, m, rotámeros de Ph), 6.80 (1H, m, Ph), 5.45 - 5.15 (3H, m, PhCH & PhCH<sub>2</sub>), 4.45 & 4.35 (1H, m, NCHCO<sub>2</sub>- rotámeros), 4.10 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.84 (3H, s, MeO), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.49 (1 H, S. CHCO), 3.35 (3H, s, MeO), 2.62 (2H, m, CH<sub>2</sub>-anillo), 2.30 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.09 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.35 - 1.20 (9H, m, rotámeros de t-Bu).

**Éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S, 4R, 5R)-4-Isopropenil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico VIIa.**

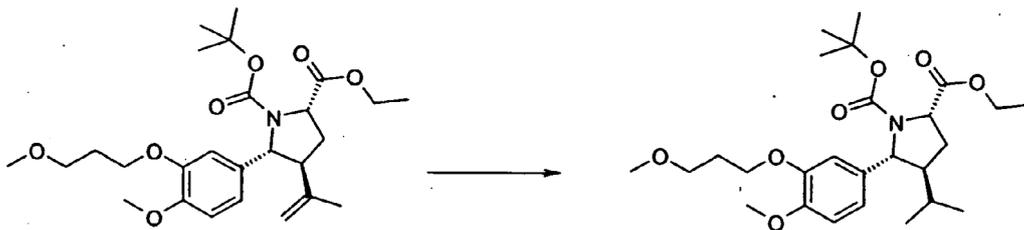


Se trata una suspensión de 0,104 g (0,0026 mol) de una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral en 20 mL de tetrahidrofurano con 0,89 g (0,0025 mol) de bromuro de metiltrifenilfosfonio. Se calienta la suspensión blanca hasta 50°C y se agita durante 7 horas a esta temperatura. Se enfría la suspensión roja a 0°C y se añade una solución de éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S, 4S, 5R)-4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,60 g, 0,00125 mol) disuelta en 5 mL de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla durante 1,5 horas a 0°C y se diluye con 20 mL de tert-butilmetil éter. Se añade una solución acuosa al 10% de ácido cítrico (25 mL) y se extrae la mezcla. Se extrae nuevamente la fase acuosa con otros 20 mL de tert-butil metil éter y se combinan las fases orgánicas. Se lavan las fases orgánicas combinadas con 20 mL de agua que contiene 10 mL de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio seguido por 30 mL de agua. Se seca la fase orgánica y se remueve el solvente al vacío a 30°C para producir el producto crudo como un aceite. Se somete a cromatografía este aceite sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (4/1) para producir el producto deseado.

RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.30 (1H, m), 6.95 (1H, m), 6.75 (1H, m), 4.80 & 4.65 (2H, rotámeros de olefina), 4.70 & 4.50 (1H, d, rotámeros de PhCHN), 4.39 (1H, m, NCHCO<sub>2</sub>Et), 4.25 (2H, m, CH<sub>2</sub> de éster), 4.15 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.30 (3H, s), 2.80 & 2.65 (1H, m, rotámeros de alilo CH), 2.30 - 2.05 (4H, m), 1.75 & 1.68 (3H, s, rotámeros de acetilo CH<sub>3</sub>), 1.38 & 1.10 (9H, rotámeros de Boc), 1.25 (3H, t, CH<sub>3</sub> de éster).

En una forma similar, se puede preparar el éster 2-tert-butílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S,4R,5R)-4-Isopropenil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.39 & 7.30 (1H, m, rotámeros de Ph), 7.05 & 7.00 (1H, m, rotámeros de Ph), 6.80 (1H, Brm, Ph), 4.85 & 4.70 (2H, rotámeros de olefina), 4.45 & 4.41 (1H, d, rotámeros de PhCHN), 4.15 (2H, m, NCHCO<sub>2</sub>Et), 3.85 (3H, s, MeO), 3.58 (2H, m), 3.35 (3H, s, MeO), 2.78 & 2.68 (1H, m, rotámeros de alilo CH), 2.25 - 2.05 (4H, m), 1.75 & 1.68 (3H, s, rotámeros de CH<sub>3</sub>), 1.38 & 1.10 (9H, rotámeros de Boc).

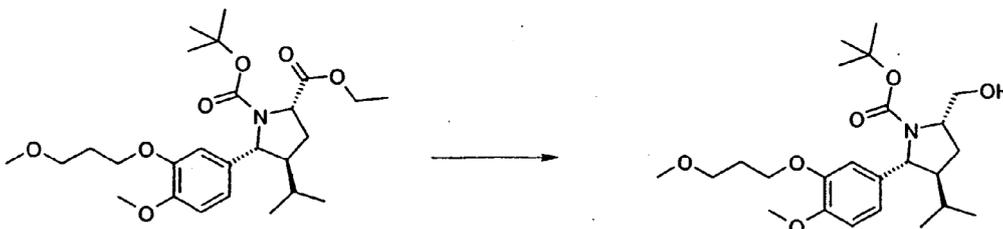
**Éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S,4S,5R)-4-Isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico VIIIa.**



Se trata una solución del éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S, 4R, 5R)-4-Isopropenil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico VIIa (0,3 g) en 10 mL de tolueno con 50 mg de 5% de paladio sobre carbón. Se agita la suspensión bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente y se filtra. Se remueve el solvente al vacío para producir el compuesto deseado como un aceite.

RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.30 (1H, m), 6.95 (1H, m), 6.75 (1H, m), 4.70 & 4.50 (1H, d, rotámeros de PhCHN), 4.39 (1H, m, NCHCO<sub>2</sub>Et) 4.25 (2H, m, CH<sub>2</sub> de éster), 4.15 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.30 (3H, s), 2.80 & 2.65 (1H, m, rotámeros de alilo CH), 2.30 - 2.05 (5H, m), 1.95 (1H, m), 1.38 & 1.10 (9H, rotámeros de Boc), 1.25 (3H, t, CH<sub>3</sub> de éster), 0.95 (6H,d, CH<sub>3</sub> de isopropilo). En una forma similar, se puede preparar el éster 2-tert-butílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S,4S,5R)-4-Isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico RMN - <sup>1</sup>H, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.41 & 7.35 (1H, m, rotámeros de Ph), 7.05 (1H, m, Ph), 6.80 (1H, m, Ph), 4.60 & 4.38 (1H, d, rotámeros de PhCHN), 4.30 (1H, m, NCHCO<sub>2</sub>Et), 4.18 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.90 & 3.85 (3H, s, rotámeros de MeO), 3.82 (3H, s), 3.71 (1H, m), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.35 (3H, s, MeO), 2.20 - 1.90 (5H, m), 1.60 (1H, m), 1.50 & 1.40 (9H, rotámeros de Boc), 1.24 & 1.15 (9H, m, rotámeros de tBu), 0.95 & 0.88 (6H,d, CH<sub>3</sub> de isopropilo).

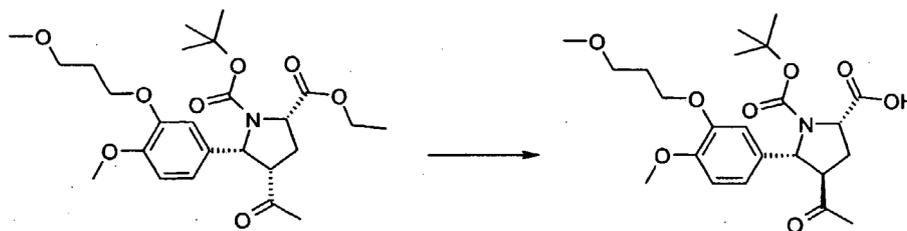
**Éster tert-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-Hidroximetil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico IXa.**



40

Se enfría una solución de 0,48 g del éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S, 4S, 5R)-4-Isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico VIIIa en 10 mL de tetrahidrofurano a 0°C y se añade gota a gota una solución de tetrahidrofurano de borhidruro de litio (1,0 mL de una solución 2,0 M) en un lapso de 30 minutos. Se agita la mezcla durante 2 horas más a 0°C y se detiene por medio de la adición de 0,2 mL de ácido acético glacial en 10 mL de tetrahidrofurano. Se diluye la mezcla con 20 mL de tert-butil metil éter y 20 mL de agua y se separa la fase orgánica. Se seca la fase orgánica y se remueve el solvente para producir el producto deseado como un aceite. RMN - <sup>1</sup>H δ (d<sup>6</sup>-DMSO/D<sub>2</sub>O, 300 K) 6.90 - 6.80 (3H), 4.03 - 3.90 (3H), 3.80 (1H), 3.75 (3H), 3.55 - 3.45 (3H), 3.23 (3H), 3.05 (1H), 2.00 - 1.80 (3H), 1.65 (1H), 1.40 (9H), 1.20 (1H), 0.74 (6H).

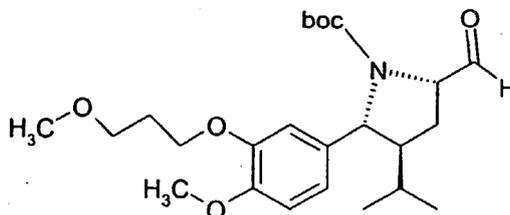
**Éster 1-tert-butílico del ácido (2S, 4R, 5R)-4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico XIIa**



Se trata una solución de 0,60 g del éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S, 4S, 5R)-4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico VIa en 10 mL de tetrahidrofurano a temperatura ambiente con 2 mL de una solución 2,0 M de hidróxido de litio. Se agita la solución durante 24 horas a temperatura ambiente y se diluye con 10 mL de tertbutilmetil éter y 10 mL de agua. Se remueve la capa orgánica y se trata la capa acuosa con 3 mL de ácido clorhídrico 2,0 M. Se separa la fase orgánica y se lava con 20 mL de agua en dos porciones. Se seca la capa orgánica y se remueve el solvente al vacío a 35°C para producir el ácido XIIa como un sólido de color blanco. RMN - <sup>1</sup>H δ (d<sup>6</sup>-DM50): 12.90 (1H, Brs, intercambio de D<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>H), 7.45 (1H, m, Ph), 7.05 (1H, m, Ph), 6.90 (1H, m, Ph), 5.05 & 4.80 (1H, d, rotámeros de PhCHN), 4.30 & 4.15 (1H, m, rotámeros de NCHCO<sub>2</sub>), 4.00 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.78 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 3.50 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 3.33 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 3.20 (1H, m, CHCO), 2.40 (1H, m, CH), 2.22 & 2.13 (3H, s, rotámeros de Me), 2.10 (1H, m, CH), 1.95 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.40 & 1.05 (9H, s, rotámeros de tBu).

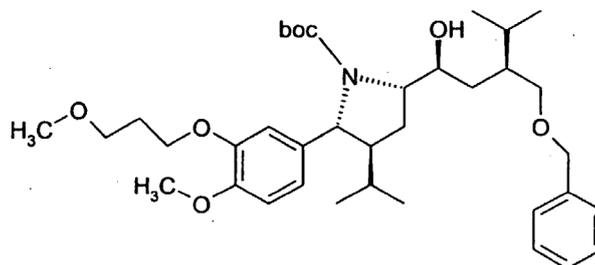
El otro isómero en posición 4 puede ser preparado de la siguiente manera: Se trata una solución del éster bencilico éster 1-tert-butílico del ácido (2S, 4R, 5R) - 4 - Acetil - 5 - [4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0,58 g) en 8 mL de metanol con 0,058 g de 10% de Pd/C y se la coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se remueve el catalizador por filtración y se remueve el solvente completamente para producir 0,44 g del compuesto deseado como un aceite viscoso. RMN - <sup>1</sup>H δ (d<sup>6</sup>-DMSO): 12.90 (1 H, Brs, intercambio de D<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>H), 7.40 (1 H, m, Ph), 6.95 (1 H, m, Ph), 6.80 (1 H, m, Ph), 5.17 (1 H, d, PhCHN), 4.13 (1 H, m, NCHCO<sub>2</sub>), 4.01 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.73 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 3.55 - 3.45 (3H, m, CHCO + CH<sub>2</sub>O), 3.25 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 2.40 - 2.15 (2H, s, CH<sub>2</sub>-anillo), 1.93 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.85 (3H, s, Me), 1.28 (9H, s, tBu).

**Síntesis del éster tert-butílico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-Formil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil] pirrolidin-1-carboxílico Xa**



Se trata una solución de 4,7 g de alcohol IXa en 58 ml de cloruro de metileno con 33 mL de dimetilsulfóxido y se añaden 5,67 g de trietilamina. Se enfría la mezcla a 0°C y se añade gota a gota una solución de 6,84 g del complejo SO<sub>3</sub>/piridina en 46 mL de dimetil sulfóxido en un lapso de 20 minutos. Se agita la reacción a 0°C durante 2 horas y se detiene con 105 mL de agua y 105 mL de heptano. Se separa la capa orgánica y se lava con 25 mL de solución acuosa el 10% de bisulfato de sodio. Se lava luego la fase orgánica con 110 mL de agua seguido por 25 mL de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Finalmente se lava la fase orgánica con agua hasta que el pH de la solución acuosa es 7. Se remueve luego el solvente para producir el aldehído Xa como un aceite. Se encuentra un [α]<sub>D</sub> negativo con c = 1, CHCl<sub>3</sub>. RMN - <sup>1</sup>H δ (d<sup>6</sup>-DMSO, 300 K) 9.75 (1 H), 6.90 - 6.80 (3H), 4.63 - 4.30 (3H), 4.00 (2H), 3.75 (3H), 3.60 (3H), 3.23 (3H), 2.10 - 1.90 (4H), 1.85 (1 H), 1.60 (1 H), 1.05 (9H), 0.85 (6H).

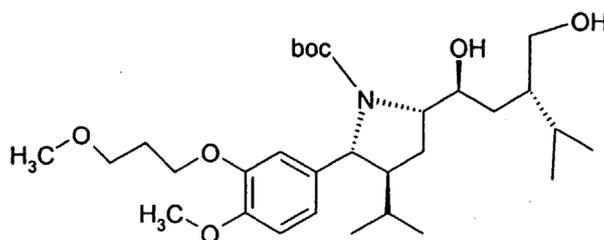
**Síntesis del éster tert-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-3-Benciloximetil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico XVa:**



- 5 Se enfría una solución de 1.98 g de aldehído **Xa** en 15 mL de tetrahidrofurano a 10°C y se la trata con el reactivo de Grignard preparado por tratamiento 1,23 g de ((S)-2-bromometil-3-metil-butoximetil)-benceno con 0,12 g de magnesio en dietiléter que contiene 0,043 g de 1,2-dibromoetano a 45°C. Se agita la reacción durante 90 minutos a temperatura ambiente, luego se añaden 20 mL de una solución acuosa al 25% de cloruro de amonio, seguido por la adición de 20 mL de tert-butilmetil éter. Se separa la fase orgánica y se lava dos veces con 20 mL de agua. Se concentra la fase orgánica al vacío para producir el alcohol crudo **XVa** como un aceite. La purificación en gel de sílice entrega por ejemplo 0,97 g de **XVa** puro. Se encuentra un  $[a]_D$  negativo con  $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ .

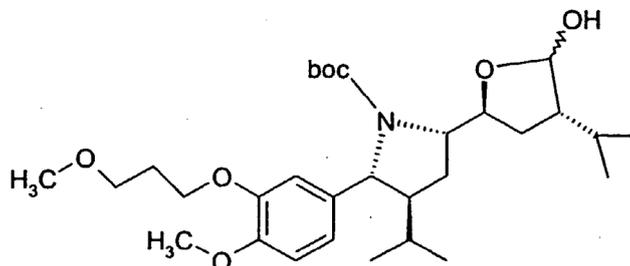
$M^+ + H = 628$ ,  $M^+ + H + Na = 650$ .

**Síntesis del éster tert-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-1-Hidroximetil-3-hidroximetil-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico XVla:**



- 15 Se trata una solución de 0,48 g de **XVa** en 1,5 mL de metanol con 0,1 g de 10% de paladio sobre carbón vegetal. Se agita la suspensión bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que la captación es estable. Se filtra la suspensión y se lava el sólido con 5 mL de metanol en dos porciones. La remoción del solvente al vacío proporciona alcohol **XVla** como un aceite. Se encuentra un  $[a]_D$  negativo (por ejemplo -34,1, -34,6) con  $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ .

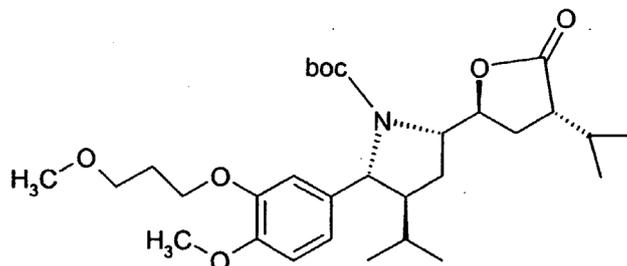
- 20 **Síntesis del éster tert-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-((2S, 4S)-5-Hidroxi-4-isopropil-tetrahydro-furan-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico XVlla:**



- 25 **Variante empleando  $\text{SO}_3$ /piridina:** Se trata una solución de 0,20 g de alcohol **XVla** en 5 mL de cloruro de metileno con 3 mL de dimetil sulfóxido y 0,2 g de trietilamina a 0°C. Se añade gota a gota una solución de 0,24 g del complejo  $\text{SO}_3$ /piridina en 4 mL de dimetil sulfóxido en un lapso de 15 minutos a 0°C. Se agita la reacción durante 40 minutos a 0°C luego se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 horas adicionales.

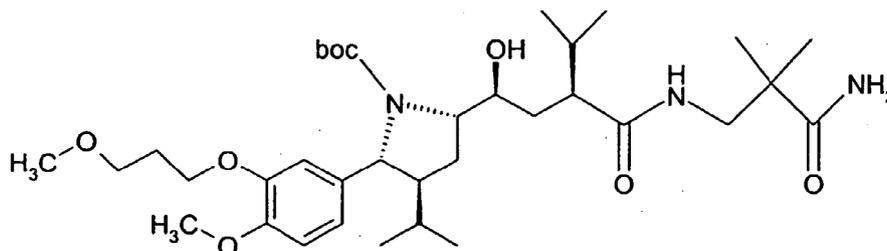
Se añaden agua (10 mL) y heptano (15 mL), y se extrae la mezcla resultante. Se lava la fase orgánica con 15 mL de una solución acuosa al 10% de bisulfato de sodio seguido por agua (15 mL) y una solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio. Se remueve la fase orgánica al vacío para producir por ejemplo 0,18 g del lactol **XVlla**  $M^+ + H = 536$ .

**Síntesis del éster tert-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-3-isopropil-5-((2S, 4S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahydro-furan-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]-pirolidin-1-carboxílico XIXa:**



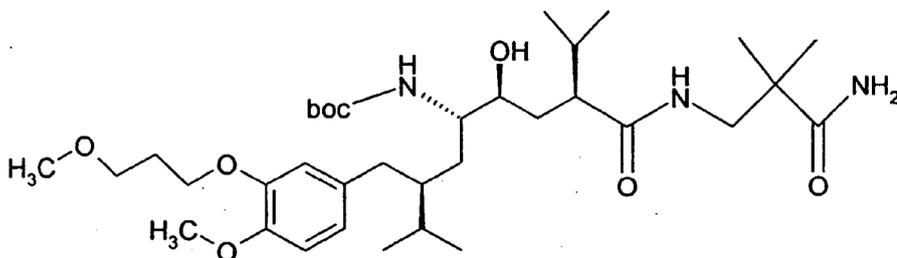
- 5 Se trata una solución de 0,16 g de alcohol **XVIa** en 3 mL de cloruro de metileno con 0,005 g de TEMPO seguido por una adición en porciones de 0,20 g de (diacetoxiiodo) benceno. Se agita la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente después de las cuales únicamente se puede detectar lactol **XVIIa**. Se añaden 0,20 g adicionales de diacetoxiiodo benceno y se agita la reacción durante 24 horas adicionales a temperatura ambiente. Se añade una solución acuosa de tiosulfato de sodio (5 mL al 10%) y agua (5 mL) y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con 10 mL de agua y se remueve el solvente al vacío para producir un aceite. La cromatografía en gel de sílice produce por ejemplo 0,12 g de **XIXa**.

**Síntesis del éster tert-butilico del ácido (2R, 3S, 5S)-5-[(1S, 3S)-3-(2-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-1-hidroxi-4-metil-pentil]-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico XX1a:**



- 15 Se agita una solución de 0,08 g de lactona **XIXa**, 0,052 g de 3-amino-2,2-dimetilpropionamida y 0,014 g de 2-hidroxipiridina en 0,3 mL de tert-butilmetil éter que contiene 0,02 g de trietilamina durante 18 horas a 83°C. Se enfría luego la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluye con 2 mL de tolueno y se lava con 2 mL de solución acuosa al 10% de bisulfato de sodio. Se separa la fase orgánica y se lava con agua, y se remueve el solvente al vacío para producir un aceite. Se suspende este aceite en 5 mL de hexano y se agita. Se remueve el sólido por medio de filtración y se remueve el hexano al vacío para producir por ejemplo 0,06 g de amida **XX1a** como una espuma.  $M^+ - H = 648$ .

**Síntesis del éster tert-butilico del ácido ((1S, 2S, 4S)-4-12-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-2-hidroxi-1-((S)-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-3-metilbutil)-5-metil-hexil)-carbámico XXIIa:**

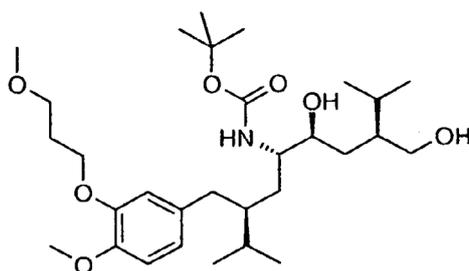


- 25 Se disuelve una solución de 0,037 g de amida **XX1a** en 1 mL de tetrahidrofurano y se enfría a -78°C. Se añade amoníaco líquido seguido por 0,0042 g de metal de litio. Se agita la solución de color azul profundo durante 2 horas a -78°C, y luego se añaden 0,35 g de etanol y se agita la mezcla durante 30 minutos a -78°C. Se añade cloruro de amonio (0,15 g) y se calienta la mezcla a temperatura ambiente. Se reparte la fase orgánica entre agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se remueve el solvente al vacío. Se agita el residuo con heptano y se filtra. La remoción del heptano produce **XXIIa** idéntico a una muestra auténtica.  $M^+ + H = 652$

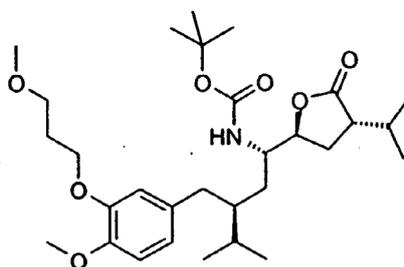
**(2S, 4S, 5S, 7S)-5-amino-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi) bencil] -8-metilnonanamida)**

Se disuelve el producto **XXIIa** en una mezcla de ácido clorhídrico 4,0 M en dioxano. Se agita la solución durante 24 horas a temperatura ambiente y se neutraliza con bicarbonato de sodio sólido. Se filtra la suspensión y se remueve el solvente al vacío para producir el producto como una espuma (para caracterización ver por ejemplo EP 0 678 503, Ejemplo 137).

A partir del compuesto libre o la sal clorhidrato obtenible, se puede preparar por ejemplo la sal hemifumarato del compuesto del título, por ejemplo como se describe en la patente estadounidense No. 6.730.798, ejemplo J1 (que comprende la mezcla con ácido fumárico, disolución en etanol, filtración, evaporación de la solución obtenida, redisolución del residuo en acetonitrilo, inoculación con una pequeña cantidad de la sal hemifumarato del compuesto del título y aislamiento del material que se precipita).

**Síntesis del éster tert-butílico del ácido ((1S, 2S, 4S)-2-Hidroxi-4-hidroximetil-1-((S)-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-3-metil-butil)-5-metil-hexil)-carbámico, Compuesto XXV:**

- 15 Se enfría una solución de 1 g (1,59 mmol) del compuesto XVa en 17 mL de tetrahidrofurano a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añaden 17 mL de amoníaco por condensación. Se añade sodio metálico (0,439 g, 19,08 mmol) y se agita la solución a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas. Se añade cloruro de amonio (2,56 g) y se eleva la temperatura hasta temperatura ambiente. Se añade una mezcla de tolueno (40 mL) y ácido acético (1,9 g) y se agita la solución durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añade agua (25 mL) y se separa la fase orgánica. Se extrae nuevamente la fase acuosa con tolueno (25 mL) y se lavan las fases orgánicas combinadas 4 veces con una mezcla 1/1 de agua y salmuera (total 480 mL).  
 20 Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. Se remueve el solvente al vacío para producir 0,86 g del producto crudo. Se purifica el producto crudo por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de heptano/acetato de etilo para producir 0,713 g del compuesto puro. RMN -  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.75 (2H, m, Ph), 6.71 (1 h, m, Ph), 4.68 (1 H, Brd, NH), 4.10 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.83 (3H, s, MeO), 3.59 (5H, m), 3.43 (1H, m, NCH),  
 25 3.36 (3H, s, MeO), 2.77 (1H, m, OH), 2.50 (3H, m,  $\text{PhCH}_2 + \text{OH}$ ), 2.10 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.75 - 1.56 (8H, m), 1.45 (9H, s, t-Bu), 0.91 - 0.86 (12H, m, 4 x Me).

**Síntesis del éster tert-butílico del ácido ((1S,3S)-1-((2S,4S)-4-Isopropil-5-oxo-tetrahydro-furan-2-il)-3-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-4-metil-pentil)-carbámico, Compuesto XXVI:**

- 30 Se trata una solución de compuesto XXV (0,679 g, 1,26 mmol) en 12 mL de acetonitrilo en forma secuencial con 0,7 g de tamices moleculares en polvo 4A, 0,59 (5,04 mmol) del N-óxido de N-metilmorfolina y 0,0442 g (0,126 mmol) de perrutenato de tetrapropilamonio a temperatura ambiente. Se agita la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente y se remueve el solvente al vacío. Se redissuelve el residuo en acetato de etilo (20 mL) y se filtra a través de un lecho de gel de sílice. Se lava el gel de sílice con acetato de etilo (900 mL) y se evaporan las soluciones orgánicas combinadas hasta sequedad para producir 0,72 g de un aceite. Se somete a cromatografía este aceite en gel de sílice eluyendo con mezclas de heptano/acetato de etilo para producir, después de la combinación de fracciones del producto y remoción del solvente, 0,574 g del compuesto XXVI. RMN -  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.80 - 6.65 (3H, m, Ph), 4.39 (1H, d, CHO-lactona), 4.10 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.83 - 3.75 (4H, m, MeO + NCH), 3.59 (2H, m), 3.36 (3H, s,

MeO), 2.64 (1H, dd, PhCH), 2.55 (1H, m, CHCO-lactona), 2.40 (1H, dd, PhCH), 2.21 - 2.05 (7H, m), 1.68 (4H, m), 1.45 (9H, s, t-Bu), 1.05 (3H, d, Me), 0.93 (3H, d, Me), 0.83 (6H, m, 2 x Me).

**Conversión del compuesto XXVI en el compuesto XXIIa. Síntesis del éster tert-butílico del ácido ((1S, 2S, 4S)-4-(2-carbamoil-2-metil-propicarbamoil)-2-hidroxi-1((S)-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-3-metilbutil)-5-metilhexil)-carbámico XXIIa:**

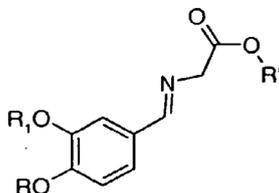
5 Se calienta una solución del compuesto XXVI (0,108 g, 0,201 mmol) en 0,4 mL de tert-butilmetil éter que contiene 70 mg de aminodimetilpropionamida, 19 mg de dimetilaminopiridina y 22 mg de trietilamina a 73°C durante 24 horas. Se enfría luego la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluye con 5 mL de cloruro de metileno. Se lava la solución orgánica con una solución acuosa al 10% de bisulfato de sodio y 2 mL de agua. Se separa la capa orgánica y se seca y se remueve el solvente. Se redisuelve el residuo en tert-butilmetil éter caliente y se añade heptano para inducir cristalización. Se enfría la suspensión a 0°C y se agita durante 1 hora antes de filtración, lavado y secado. Se aislaron 84,5 mg del compuesto XXIIa deseado como un sólido de color blanco. RMN - <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>) δ 7.45 (1H, Brt, NH), 7.15 (1H, Brs, NH), 6.90 - 6.75 (3H, m, Ph), 6.65 (1H, d, NH), 6.25 (1H, d, NH), 4.38 (1H, d, OH), 3.96 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.75 (3H, s, MeO), 3.55 - 3.45 (3H, m), 3.36 - 3.10 (6H, m), 2.64 (1H, dd, PhCH), 2.25 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.80 - 1.30 (17H, m), 1.10 (6H, s, 2 x Me), 0.85 (6H, d, Me), 0.78 (6H, m, 2 x Me). Rotación (1% en cloroformo) 365 nM, -46,9°, 436 Nm, -32,7°, 546 Nm, -20,6°, 578 Nm, -18,1°, 589 Nm, -17,5°.

10

15

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula III,



(III)

en donde

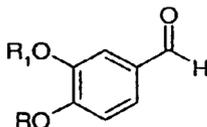
5 R es alquilo;

R<sub>1</sub> es alcoxialquilo; y

R' es hidrógeno, alquilo o aralquilo;

o una sal del mismo;

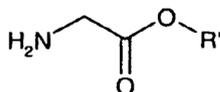
comprendiendo dicha fabricación (preferiblemente consistiendo de) la reacción de un compuesto de la fórmula I,



(I)

10

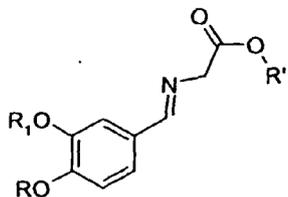
en donde R y R<sub>1</sub>, son como se definió para un compuesto de la fórmula III, con un compuesto de glicina de fórmula II



(II)

en donde R' es como se definió para un compuesto de la fórmula III, con el propósito de producir la función imina.

2. Un compuesto de la fórmula III



(III)

15

en donde

R es alquilo;

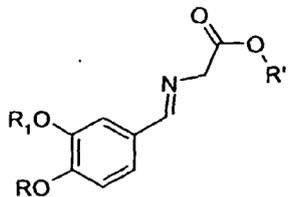
R<sub>1</sub> es alcoxialquilo;

20 R' es alquilo o aralquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquil fenilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> o bencilo, especialmente etilo;

o una sal del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2 con el nombre éster etílico del ácido {(1-[4-Metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino)-acético, o una sal del mismo.

4. Uso de un compuesto de la fórmula III



(III)

5 en donde

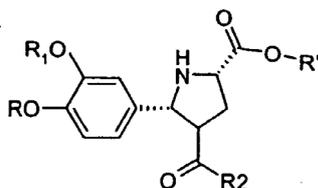
R es hidrógeno, alquilo o alcoxilquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, especialmente metilo;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo o alcoxilquilo, preferiblemente alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>, especialmente 3-metoxipropilo;

10 R' es alquilo o aralquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquil fenilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> o bencilo, especialmente etilo;

o una sal del mismo, para la preparación de inhibidores de renina.

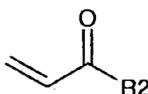
5. Un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula IV



(IV)

15 en donde R, R<sub>1</sub> y R' son como se definió para un compuesto de la fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3 aquí R<sub>2</sub> es alquilo, o una sal del mismo, comprendiendo dicha fabricación

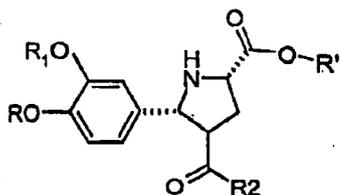
someter un compuesto de la fórmula III como se define en las reivindicaciones 2 ó 3, a una reacción de cicloadición con una especie carbonilo α,β-insaturado de fórmula (V)



(V)

en donde R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV anterior.

20 6. Un compuesto de fórmula IV



(IV)

en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxilalquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, especialmente metilo;

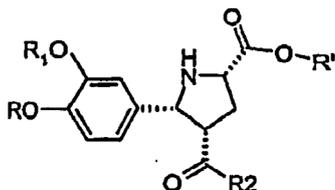
R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo o alcoxilalquilo, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>, especialmente 3-metoxipropilo;

R<sub>2</sub> es alquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, especialmente metilo;

5 R<sup>1</sup> es alquilo o aralquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquil fenilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> o bencilo, especialmente etilo;

o una sal del mismo.

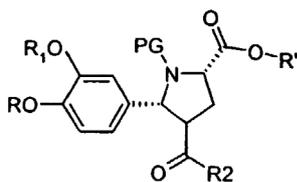
7. Un compuesto de la reivindicación 6 que tiene una estructura de fórmula VIA



(IVA)

10 8. Un compuesto de la reivindicación 6 con el nombre éster etílico del ácido (2S, 4S, 5R)-4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, o una sal del mismo.

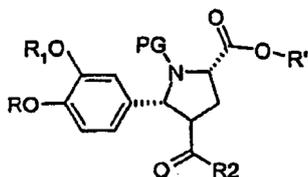
9. Un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula VI



(VI)

15 en donde R, R<sub>1</sub> y R' son como se definió para un compuesto de la fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8 y PG es un grupo de protección de amino, especialmente uno removible por hidrólisis, por ejemplo alcoxicarbonilo inferior, tal como tert-butoxicarbonilo, o una sal del mismo, comprendiendo dicha fabricación la introducción de un grupo de protección de amino sobre el nitrógeno de la pirrolidina de un compuesto de fórmula IV como se define en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.

10. Un compuesto de fórmula VI



(VI)

20 en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxilalquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, especialmente metilo;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo o alcoxilalquilo, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>, especialmente 3-metoxipropilo;

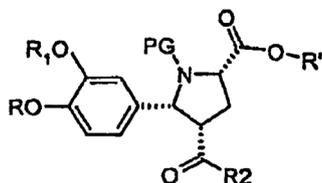
R<sub>2</sub> es alquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, especialmente metilo;

25 R' es alquilo o aralquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquil fenilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> o bencilo, especialmente etilo;

PG es un grupo de protección de amino, especialmente uno removible por hidrólisis, por ejemplo alcóxicarbonilo inferior, tal como tert-butoxicarbonilo,

o una sal del mismo.

11. Un compuesto de la reivindicación 10 que tiene una estructura de fórmula VIA

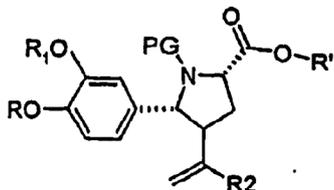


(VIA)

5

12. Un compuesto de la reivindicación 9 con el nombre éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S, 4S, 5R)-4-Acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

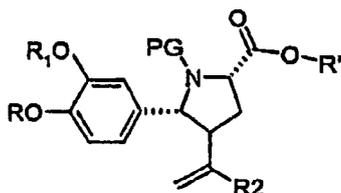
13. Un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula VII



(VII)

10 en donde R, R<sub>1</sub> y R' son como se definió para un compuesto de la fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8 y PG es como se define en las reivindicaciones 9 a 12, o una sal del mismo, comprendiendo dicha fabricación la conversión del carbonilo de un compuesto de la fórmula VI como se define en las reivindicaciones 10 a 12 en una olefina.

14. Un compuesto de fórmula VII



(VII)

15

en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcóxilalquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, especialmente metilo;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo o alcóxilalquilo, alcóxi C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>, especialmente 3-metoxipropilo;

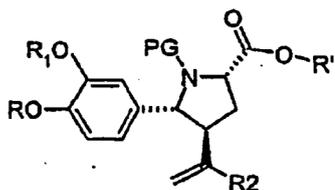
R<sub>2</sub> es alquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, especialmente metilo;

20 R' es alquilo o aralquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquil fenilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> o bencilo, especialmente etilo;

PG es un grupo de protección de amino, especialmente uno removible por hidrólisis, por ejemplo alcóxicarbonilo inferior, tal como tert-butoxicarbonilo,

o una sal del mismo.

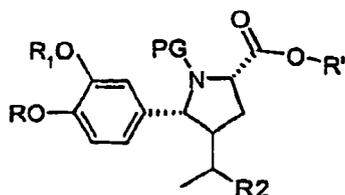
25 15. Un compuesto de la reivindicación 14 que tiene una estructura de fórmula VIIA



(VIIA)

16. Un compuesto de la reivindicación 13 con el nombre éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S, 4R, 5R)-4-Isopropenil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

17. Un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula VIII

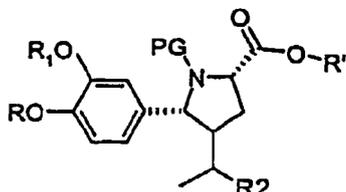


(VIII)

5

en donde R, R<sub>1</sub> y R' son como se definió para un compuesto de la fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8 y PG es como se define en las reivindicaciones 9 a 12, o una sal del mismo, comprendiendo dicha fabricación la hidrogenación de la olefina de un compuesto de la fórmula VII como se define en las reivindicaciones 14 a 16.

10 18. Un compuesto de fórmula VIII



(VIII)

en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxilquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, especialmente metilo;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo o alcoxilquilo, alcoxi C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>, especialmente 3-metoxipropilo;

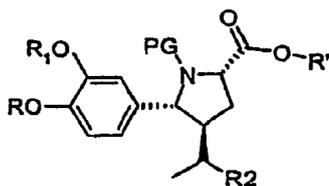
15 R<sub>2</sub> es alquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, especialmente metilo;

R' es alquilo o aralquilo, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> - alquil fenilo C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> o bencilo, especialmente etilo;

PG es un grupo de protección de amino, especialmente uno removible por hidrólisis, por ejemplo alcocarbonilo inferior, tal como tert-butoxicarbonilo,

20 o una sal del mismo.

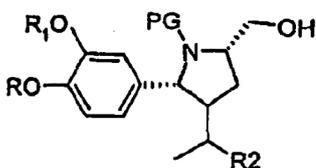
19. Un compuesto de la reivindicación 18 que tiene una estructura de fórmula VIA



(VIII A)

20. Un compuesto de la reivindicación 18 con el nombre éster 2-etílico éster 1-tert-butílico del ácido (2S, 4S, 5R)-4-Isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

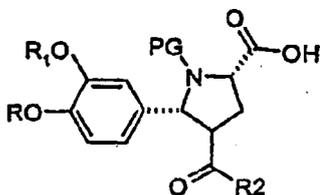
21. Un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula IX



(IX)

5 en donde R y R<sub>1</sub> son como se definió para un compuesto de la fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8 y PG es como se define en las reivindicaciones 9 a 12, o una sal del mismo, comprendiendo dicha fabricación la reducción de la unidad estructural éster de un compuesto de la fórmula VIII como se define en las reivindicaciones 18 a 20 hasta un alcohol.

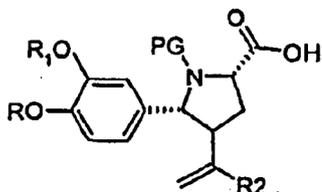
10 22. Un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula XII



(XII)

15 en donde R y R<sub>1</sub> son como se definió para un compuesto de la fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8 y PG es como se define en las reivindicaciones 9 a 12, comprendiendo dicha fabricación la hidrólisis de la unidad estructural éster de un compuesto de la fórmula VI como se define en las reivindicaciones 10 a 12 hasta un ácido.

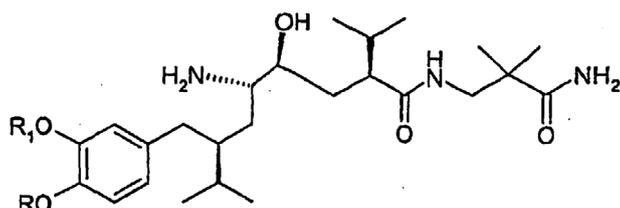
23. Un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula XIII



(XIII)

20 en donde R y R<sub>1</sub> son como se definió para un compuesto de la fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se definió para un compuesto de la fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8 y PG es como se define en las reivindicaciones 9 a 12, comprendiendo dicha fabricación la hidrólisis de la unidad estructural éster de un compuesto de la fórmula VII como se define en las reivindicaciones 14 a 16 hasta un ácido.

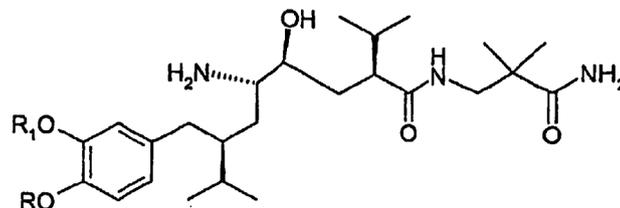
24. Un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula XXIII



(XXIII)

en donde R y R1 son como se define para un compuesto de la fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, que comprende una o más de las siguientes etapas ya sea en forma individual o en cualquier combinación:

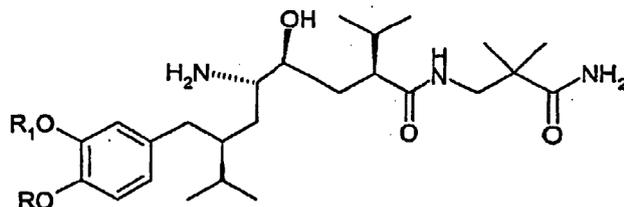
- la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo,
- 5 - la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo,
- la fabricación de un compuesto de la fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo,
- la fabricación de un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal del mismo,
- la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 17, o una sal del mismo, y
- la fabricación de un compuesto de la fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 21, o una sal del mismo.
- 10 25. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 24 que comprende las etapas de
- la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, y/o
- la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo.
- 26. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 24 que comprende las etapas de
- la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, y/o
- 15 - la fabricación de un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal del mismo.
- 27. Un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula XXIII,



(XXIII)

en donde R y R1 son como se define para un compuesto de la fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, que comprende una o más de las siguientes etapas ya sea en forma individual o en cualquier combinación:

- la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo,
- la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo,
- la fabricación de un compuesto de la fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, y
- la fabricación de un compuesto de la fórmula XII de acuerdo con la reivindicación 22, o una sal del mismo.
- 20
- 28. Un proceso para la fabricación de un compuesto de fórmula XXIII,



(XXIII)

en donde R y R<sub>1</sub> son como se define para un compuesto de la fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, que comprende una o más de las siguientes etapas ya sea en forma individual o en cualquier combinación:

- la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo,
- la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo,
- 5 - la fabricación de un compuesto de la fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo,
- la fabricación de un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal del mismo, y
- la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 23, o una sal del mismo.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

**Documentos de patente citados en la descripción**

- 5 • GB 0511686 A [0007] [0043] [0062] • EP 678503 A, Goeschke R. [0013]
- EP 2006005370 W [0007] • EP 0678503 A [0204]
- EP 2005009347 W [0008] • US 6730798 B [0205]
- WO 2006024501 A [0008]

**Literatura citada en la descripción que no es de patente:**

- 10 • **MEALY N E et al.** ALISKIREN FUMARATE ANTIHYPERTENSIVE. DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, 2001, vol. 26 (12), ISSN 0377-8282, 1139 - 1148 [0009]
- **Goeschke R. et al.** Helv. Chimica Acta, 2003, vol. 86 (8), 2848 [0013]
- **Coldham I ; Hufton R.** Chem. Rev., 2005, vol. 105, 2765 - 2810 [0017]
- **Husinec S ; Savic, V.** Tetrahedron Asymmetry, 2005, vol. 16, 2047 - 2061 [0017] [0020]
- 15 • **Barr D. A. et al.** Tetrahedron, vol. 51, 273 - 294 [0017]
- **Dikshit D. K. et al.** Tetrahedron Letters, 2001, vol. 42, 7891 - 7892 [0017]
- **Nyerges M. et al.** Synthesis, 2002, 1823 - 1828 [0017]
- **Garner, P. et al.** Tetrahedron Letters, 2005, vol. 46, 5181 - 5185 [0017]
- **Schreiber S. et al.** J. Amer. Chem. Soc., 2003, vol. 125, 10174 [0020]
- 20 • **Zhang X. et al.** J. Amer. Chem. Soc., 2002, vol. 124, 13400 [0020]
- **Jorgensen K. A. et al.** J. Org. Chem., 2003, vol. 68, 2583 [0020]
- **Pfalz. A. et al.** Synthesis, 2005, 1431 [0020]
- **J. F. W. McOmie.** Protective Groups en Organic Chemistry. Plenum Press, 1973 [0026] [0121]
- **T. W. Greene ; P. G. M. Wuts.** Protective Groups en Organic Synthesis. Wiley, 1999 [0026] [0121]
- 25 • **The Peptides.** Academic Press, 1981, vol. 3 [0026] [0121]
- **Houben Weyl.** Methoden der organischen Chemie. Georg Thieme Verlag, 1974, vol. 15/I [0026] [0121]
- **H.-D. Jakubke ; H. Jeschkeit.** Aminosäuren, Peptide, Proteine. Verlag Chemie, 1982 [0026] [0121]
- **Jochen Lehmann.** Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate. Georg Thieme Verlag, 1974 [0026] [0121]
- 30 • **Peterson D. J.** J. Org. Chem., 1968, vol. 33, 780 [0031]
- **Petsisi. N. A. et al.** J. Amer. Chem. Soc., 1990, vol. 112, 6392 [0031]
- **Petasis N. A. et al.** Tetrahedron Letters, 1995, vol. 36, 2393 [0031]
- **Payack J, F.** Org. Process Research & dev., 2004, vol. 8, 256 [0031]
- **Reduction I & II. Houben Weyl.** Methoden der organischen Chemie. Georg Thieme Verlag, 1974, vol. IV/c [0041]
- 35 • **S. Ley et al.** Synthesis, 1994, 639 [0067]
- **Rüeger et al.** Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, 10085 [0078]