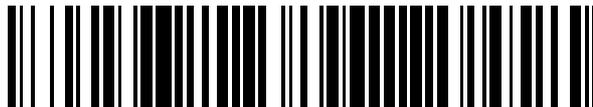


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 507**

51 Int. Cl.:
C07D 307/33 (2006.01)
C07C 235/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09800073 .0**
96 Fecha de presentación: **23.07.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2313386**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.04.2011**

54 Título: **Rutas sintéticas para 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamidas**

30 Prioridad:
23.07.2008 EP 08160971

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2012

73 Titular/es:
DSM IP Assets B.V.
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es:
VRIES DE, Andreas, Hendrikus, Maria;
VERZIJL, Gerardus, Karel, Maria;
HERMSEN, Petrus, Johannes y
CASTELIJNS, Anna, Maria, Cornelia, Francisca

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 378 507 T3

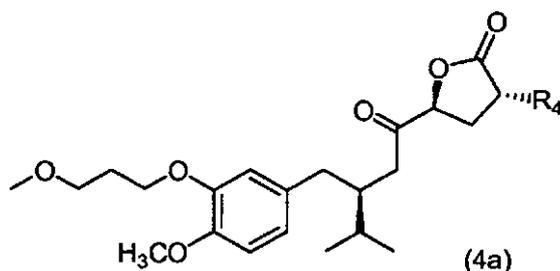
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Rutas sintéticas para 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aryl-octanoilamidas.

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula (13), o su forma de anillo cerrado según la fórmula (2), compuesto el cual es un bloque de construcción importante en rutas sintéticas convergentes para 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aryl-octanoilamidas (compuestos según la fórmula 13, representando X NHR₅), o sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como el compuesto Aliskiren, y a un procedimiento para la preparación de estas octanoilamidas, que comprende hacer reaccionar dicho bloque de construcción.

Del documento del artículo de Rueger et al, Tetrahedron letters 41 (2000) p. 10085-10089, se sabe que un compuesto que contiene una cetona según la fórmula (4a)

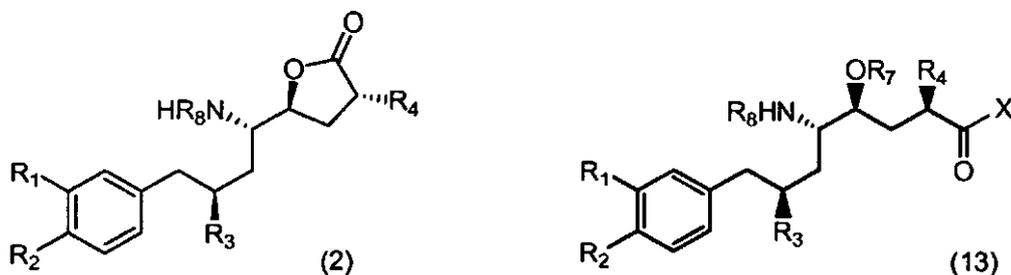


siendo R₄ 2-propilo, es un bloque de construcción potencialmente interesante para uso en una ruta de síntesis convergente hasta Aliskiren. Sin embargo, la conversión de la cetona según la fórmula (4a) en la amina enantioenriquecida correspondiente (según la fórmula 2), y subsiguientemente en el compuesto Aliskiren o compuestos relacionados, ha seguido siendo insatisfactoria hasta ahora con respecto al rendimiento y/o estereoselectividad.

De un artículo de Sandham et al, Tetrahedron letters 41 (2000) p. 10091-10094, se sabe que los compuestos según la fórmula (13), representando X NHR₅, se preparan mediante el compuesto 5(R) hidroxido correspondiente usando química de sustitución con azida sódica. El compuesto 5(R) hidroxido correspondiente se ha preparado en una mezcla inseparable de diastereómeros, que sólo se podría purificar en la etapa final de la síntesis (la cristalización de la sal de hemifumarato) o con una relación diastereómera elevada de 96:4, pero a costa de un bajo rendimiento (33%).

La invención proporciona ahora una nueva ruta para convertir el compuesto que contiene una cetona según la fórmula (4), o su forma abierta según la fórmula (11), o una mezcla de los mismos, en el compuesto 5(S)-amino deseado según la fórmula (2), o su forma abierta según la fórmula (13). Es una ventaja del nuevo procedimiento el hecho de que los productos se obtienen en un número pequeño de etapas escalables, con rendimiento elevado y con la configuración deseada de 5(S)-amino o derivado de 5(S)-amina.

De este modo, la invención se dirige a proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto según la fórmula (13) o su forma de anillo cerrado según la fórmula (2), o una mezcla de los mismos,



en las que R₁ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, halogenoalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-alcoxi de C₁₋₆, y alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆;

seleccionándose R₂ del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, alquilo de C₁₋₄, o alcoxi de C₁₋₄;

R₁ y R₂ pueden estar enlazados juntos para formar una estructura anular;

siendo R₃ y R₄, cada uno independientemente, alquilo de C₃₋₆ ramificado;

X representa NHR₅ o OR₆, en los que

5 R₅ es cicloalquilo de C₁₋₁₂, alquilo de C₁₋₁₂, hidroxialquilo de C₁₋₁₂, alcoxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcanoiloxi de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, aminoalquilo de C₁₋₁₂, alquilamino de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, dialquilamino de C₁₋₆-alquilo de C₁₋₆, alcanoil C₁₋₆-amino-alquilo de C₁₋₆, HO-(O)C-alquilo de C₁₋₁₂, alquil C₁₋₆-O-(O)C-alquilo de C₁₋₆, H₂N-C(O)-alquilo de C₁₋₁₂, alquil C₁₋₆-HN-C(O)-alquilo de C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)₂-N-C(O)-alquilo de C₁₋₆; heterociclilo de C₁₋₁₂ saturado, insaturado o
 10 parcialmente saturado enlazado vía un átomo de carbono al átomo de N, y heterociclilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo de C₁₋₆, trifluorometilo, nitro, amino, N-mono- o N,N-di-amino alquilado de C₁₋₆, alcanoil de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆-carbonilamino, alquil C₀₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-carboniloxi, arilo de C₁₋₁₂, N-mono- o N,N-di-carbamoilo alquilado de C₁₋₆, carboxilo opcionalmente esterificado, ciano, halógeno, halo-alcoxi de C₁₋₆, halo-alquilo de C₁₋₆, heteroarilo de C₁₋₁₂, heterociclilo de C₁₋₆ saturado, insaturado o parcialmente saturado, hidroxilo, nitro; y R₆ representa H, o alquilo de C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquilarilo de C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, o arilo de C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido;

R₇ representa H, o es un grupo protector de O;

15 dos cualesquiera de R₇, R₈, o X están opcionalmente enlazados juntos para formar una estructura anular. En particular, R₇ y X pueden estar enlazados juntos para formar un compuesto heterocíclico de C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido.

R₈ representa H; alquilo de C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquilarilo de C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, o arilo de C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; C(O)-alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido; C(O)O-alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido; C(O)NH-alquilo de C₁₋₆; o C(O)N(alquilo de C₁₋₆)₂ opcionalmente sustituido; o R₈ representa

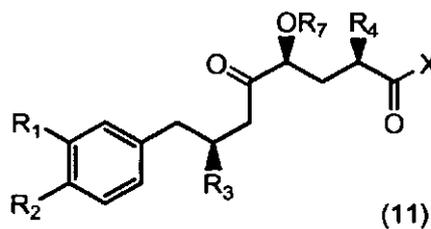
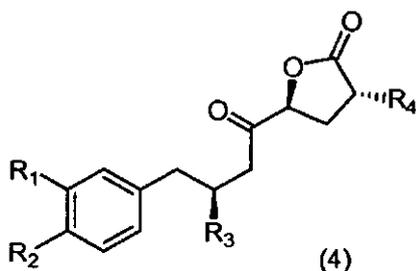
-NHR₉;

20 -S(O)₂R₉; SOR₉; S(O)₃R₉; S(O)₂N(R₉);

-P(O)(R₉)₂;

25 -OR₁₀, representando R₁₀ H, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, C(O)-alquilo de C₁₋₆, S(O)₂R₉, o R₈ representa (R₉)₂Y, siendo Y un anión tal como acetato o halógeno; y en los que cada grupo R₉ representa individualmente H, alquilo de C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, alquilarilo de C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, o arilo de C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, que comprende las siguientes etapas,

a) hacer reaccionar un compuesto según la fórmula (11), o su forma de anillo cerrado según la fórmula (4), o mezclas de los mismos,

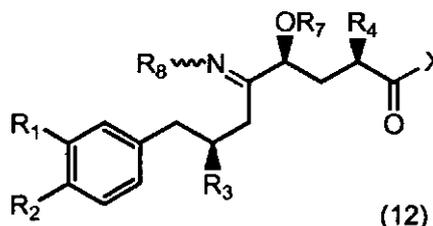
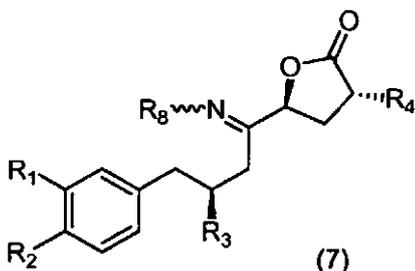


30 en las que R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, y X son como se describen anteriormente para las fórmulas (2) y (13), con un compuesto según la fórmula (5)



en la que R₈ es como se describe anteriormente para las fórmulas (2) y (13)

reacción la cual da como resultado un compuesto según la fórmula (7) o un compuesto según la fórmula (12), o una mezcla de los mismos,



35

en las que R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈ y X son como se describen anteriormente para las fórmulas (2) y (13),

b) hacer reaccionar posteriormente el compuesto según la fórmula (7) o (12), o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor, y opcionalmente en presencia de un catalizador, y opcionalmente en presencia de uno o más aditivos, reacción la cual da como resultado la formación del compuesto según la fórmula (2) o fórmula (13), o una mezcla de los mismos.

Así, la invención proporciona un procedimiento en el que se introduce la funcionalidad 5(S)-amino de los compuestos correspondientes que contienen cetona en menos etapas que en los procedimientos conocidos hasta ahora.

Preferiblemente, en el procedimiento para la preparación de las octanoilamidas según la fórmula (13), representando X NHR₅, tal como el compuesto Aliskiren, R₁ es 3-metoxipropoxi; R₂ es metoxi, y R₃ y R₄ son 2-propilo.

En el marco de esta invención, un grupo protector de O es un grupo como se describe en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, o en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999; y se define como un grupo habitual para proteger el átomo de oxígeno, por ejemplo un grupo tosilato, mesilato, benzoilato, benzoato, trialkilsililo o ácido carboxílico, tal como el grupo acetato, etc., y todos los otros grupos protectores habituales para alcoholes o átomos de oxígeno.

En el marco de esta invención, opcionalmente sustituido significa que cualquier hidrógeno presente en la descripción de R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R' y R'' (y X) se puede sustituir por otro átomo, hidrocarburo, o grupo funcional conocido por una persona experta en la técnica, con la condición de que los sustituyentes sean inertes con respecto a los procedimientos llevados a cabo. Por ejemplo, uno hasta todos los hidrógenos en un alquilo de C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido se pueden sustituir, por ejemplo, por halógeno u otros grupos funcionales.

En el marco de esta invención, un sustituyente inerte se define como un sustituyente que no reacciona él mismo cuando se lleva a cabo la reacción deseada según la invención, y que no evita de ninguna otra manera que se lleve a cabo la reacción deseada.

Por ejemplo, es conocido por una persona experta en la técnica que algunos sustituyentes son muy grandes y pueden impedir estéricamente que tenga lugar la reacción deseada, aunque los propios sustituyentes no reaccionarán.

Se entiende que, siempre que se mencione arilo, este grupo arilo puede ser también un heteroarilo.

Para todas las fórmulas estructurales mostradas en el marco de la invención, la configuración más deseada es aquella configuración que permite en último lugar la síntesis del compuesto según la fórmula (13) en la que X es NHR₅, que tiene una configuración 2(S), 4(S), 5(S), 7(S). Sin embargo, excepto que se señale específicamente de otro modo en el texto, la invención también se refiere a mezclas racémicas o mezclas no racémicas de los compuestos deseados, con lo que el isómero deseado está presente en exceso con respecto al isómero no deseado. Preferiblemente, la relación del isómero deseado al isómero no deseado para cualquier centro estereogénico individual es al menos 70:30, más preferiblemente al menos 90:10, y aún más preferiblemente al menos 95:5.

En un aspecto de esta invención, la relación diastereomérica de los compuestos según la fórmula (2) o (13) se puede mejorar mediante métodos de purificación clásicos conocidos por la persona experta en la técnica, tales como cristalización preferente, opcionalmente con una técnica auxiliar, de destilación o cromatográfica, tal como lechos móviles simulados (SMB).

La formación de los compuestos según la fórmula (7) o (12), o una mezcla de los mismos, a partir de los compuestos cetónicos correspondientes de fórmula (11), o su forma de anillo cerrado según la fórmula (4), o mezcla de los mismos, usando el compuesto según la fórmula (5), se lleva a cabo usando métodos conocidos por la persona experta en la técnica para preparar enlaces C=N a partir de una cetona. En March, Jerry, Capítulo 6, (1985) *Advanced Organic Chemistry reactions, mechanisms and structure* (3ª ed.), Nueva York: John Wiley & Sons, u otros textos de química orgánica general y repases exhaustivos se pueden encontrar referencias adecuadas. Se dan ejemplos más específicos en *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 9, p. 610 (1998); Vol. 70, p. 35 (1992) y *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 6, p. 818 (1988); Vol. 54, p. 93 (1974). En particular, estas preparaciones de compuestos según la fórmula (7) o (12), o una mezcla de los mismos, son catalizadas por la adición de un ácido de Bronsted o de Lewis, y se emplean condiciones en las que la reacción para la preparación del enlace C=N se lleva a su fin mediante eliminación de agua. Más particularmente, estas preparaciones se llevan a cabo mediante destilación azeotrópica, y/o adición de tamices moleculares y/o adición de tetracloruro de titanio.

Los compuestos según la fórmula (7) o (12), o una mezcla de los mismos, pueden estar en la configuración Z o E, o una mezcla de las mismas.

Preferiblemente, R_8 es un grupo que se puede eliminar fácilmente después para obtener compuestos según la fórmula (2) o fórmula (13), o una mezcla de los mismos, siendo R_8 igual a H. Los ejemplos de tales compuestos según la fórmula (5), eliminándose R_8 fácilmente, son bencilaminas opcionalmente sustituidas, anilinas ricas en electrones, tales como 4-metoxianilina, sulfonamidas opcionalmente sustituidas, hidrazonas, y fosfinilaminas.

5 Preferiblemente, tales compuestos según la fórmula (5), eliminándose R_8 fácilmente, son bencilaminas opcionalmente sustituidas, más preferiblemente α -metilbencilaminas.

Como alternativa, el grupo R_8 no se elimina, lo que conduce a compuestos según la fórmula (2) o fórmula (13), o una mezcla de los mismos, en los que R_8 es igual a R_8 en el compuesto según la fórmula (5).

10 La reacción del compuesto según la fórmula (7) o (12), o una mezcla de los mismos, que da como resultado la formación del compuesto según la fórmula (2) o fórmula (13), o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor, y opcionalmente en presencia de un catalizador, y opcionalmente en presencia de un aditivo, se puede llevar a cabo estereoselectivamente o de forma no estereoselectiva. Cuando se formen ambos isómeros en la misma cantidad, se habla de una reacción no estereoselectiva. Preferiblemente, el isómero de compuestos según la fórmula (2) o fórmula (13), o una mezcla de los mismos, con una configuración (S) en el centro estereogénico de C-5 se forma en exceso. Por razones de claridad, los compuestos obtenidos se representan en una configuración (centro estereogénico de C-5), pero se apreciará que igualmente se puede formar el otro isómero del centro estereogénico de C-5.

15 Cuando la reacción del compuesto según la fórmula (7) o (12), o una mezcla de los mismos, que da como resultado la formación del compuesto según la fórmula (2) o fórmula (13), o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor, y opcionalmente en presencia de un catalizador, y opcionalmente en presencia de uno o más aditivos, se lleva a cabo de forma no estereoselectiva, los isómeros formados se pueden separar mediante métodos conocidos por la persona experta en la técnica, tales como cristalización; resolución clásica; usando técnicas cromatográficas como lechos móviles simulados, opcionalmente con una fase estacionaria ópticamente pura; o mediante una resolución enzimática, por ejemplo con una lipasa o amidasa.

20 Preferiblemente se lleva a cabo una síntesis estereoselectiva, es decir, con un exceso de la configuración (S) en el centro estereogénico de C-5, preferiblemente al menos una selectividad de 70:30, más preferiblemente una selectividad de al menos 90:10, lo más preferible una selectividad de 95:5 o mayor, del compuesto según la fórmula (2) o fórmula (13), o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor, y opcionalmente en presencia de un catalizador, y opcionalmente en presencia de uno o más aditivos.

30 Las reacciones estereoselectivas se pueden obtener:

A.) debido al uso de compuestos según la fórmula (7) o (12), una mezcla de los mismos, con una pureza óptica elevada en el centro estereogénico C-2, C-4 y C-7, la formación del compuesto según la fórmula (2) o fórmula (13), o una mezcla de los mismos, es estereoselectiva,

35 B.) igual que A, pero adicionalmente usando un compuesto según la fórmula (5), que está ópticamente enriquecido, introduciendo por tanto una quiralidad más directora en el compuesto según la fórmula (7) o fórmula (12), o una mezcla de los mismos. Los compuestos adecuados son cualquier compuesto ópticamente enriquecido según la fórmula (5), preferiblemente se usan aminas ópticamente enriquecidas y fenilglicinamida, más preferiblemente se usa α -metilbencilamina ópticamente enriquecida,

40 C.) como se describe en A o B, pero adicionalmente en presencia de un agente reductor ópticamente enriquecido,

D.) como se describe en A, B o C, pero adicionalmente en presencia de un catalizador ópticamente enriquecido.

45 La persona experta en la técnica entenderá que es posible cualquier combinación de los métodos anteriores para llevar a cabo una reacción estereoselectiva.

El agente reductor puede ser cualquier agente reductor conocido por la persona experta en la técnica.

Un agente reductor, también denominado un agente de reducción o reductor, es el elemento o un compuesto en una reacción redox que reduce a otra especie. Aquí, las reducciones se refieren a la adición de hidrógeno (H_2), o a la transferencia de un hidruro a una molécula.

50 En particular, el agente reductor puede ser hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de metal de transición; hidruros de metales alcalinos, tales como $NaBH_4$, $NaCNBH_3$, BH_3-THF , B_2H_6 , 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) o tri-sec-butilborohidruro de litio (L-selectrida); o compuestos dadores de hidrógeno, tales como alcoholes y aminas, por ejemplo isopropanol e isopropilamina, o ácidos carboxílicos en presencia de trietilamina, por ejemplo ácido fórmico, y sus sales, o un éster de Hantzsch; o NADPH (fosfato de dinucleótido de adenin nicotinamida) y

55 NADH (dinucleótido de adenin nicotinamida); o compuestos dadores de hidrógeno en presencia de un catalizador.

Preferiblemente se usa hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de metal de transición, o se usa un compuesto dador de hidrógeno, opcionalmente en presencia de un catalizador.

La reacción de reducción se puede llevar a cabo en presencia de uno o más aditivos. Los aditivos adecuados son cualquier compuesto que facilitará la reacción de reducción con respecto a rendimiento y/o estereoselectividad. Los aditivos adecuados son, por ejemplo, ácidos de Lewis, bases de Lewis, ácidos de Bronsted, bases de Bronsted, o sales, tales como sales de amonio cuaternario, por ejemplo yoduro de tetrabutilamonio.

Los agentes reductores también pueden estar ellos mismos ópticamente enriquecidos, facilitando como tales la reacción estereoselectiva. Los agentes reductores ópticamente enriquecidos se pueden obtener combinando agentes reductores como hidruros de metales alcalinos, tal como hidruros de boro, por ejemplo BH_3 , con un compuesto ópticamente enriquecido que se puede coordinar al agente reductor, tal como aminoalcoholes opcionalmente sustituidos, y diaminas opcionalmente sustituidas, por ejemplo $t-BuMe_2SiOCH(Me)CH(NH_2)CPh_2OH$, $PhS(O)_2NHCH(Ph)CH(Ph)OH$, o mediante un hidruro de metal alcalino ópticamente enriquecido preformado, tal como un compuesto de borohidruro quiral, como por ejemplo se describe por E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, en *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2861-2863. La cantidad de compuesto ópticamente enriquecido a añadir al agente reductor puede estar en exceso, puede ser estequiométrica, o puede ser cantidades catalíticas. Preferiblemente se usan cantidades estequiométricas o catalíticas, más preferiblemente se usan cantidades catalíticas.

En el caso de hidrógeno molecular como agente reductor, se añade un catalizador a base de metal de transición. Estos catalizadores a base de metal de transición pueden ser cualquier fuente de metal de transición, ya sea de origen homogéneo o heterogéneo, y pueden estar soportados y no soportados, y pueden ser no quirales o pueden estar ópticamente enriquecidos. Los catalizadores adecuados son cualquier catalizador a base de metal de transición, preferiblemente un catalizador a base del grupo VIII, más preferiblemente catalizadores a base de Ni, Pd, Ru, Rh Ir y Pt. Se puede usar cualquier soporte que sea conocido en el campo. Los catalizadores y condiciones adecuados se describen, por ejemplo, en Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations* 2ª ed., Wiley-VCH, NY, 1999, p. 835-840; y por Spindler, F. y Blaser, H.U. en *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, de Vries and Elsevier (Eds.); Wiley-VCH, Weinheim, p. 1193-1214; y por Clarke, M.L. y Roff, G.J. en *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, de Vries and Elsevier (Eds.); Wiley-VCH, Weinheim, p. 437-439, y en *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 3, p. 827 (1955); Vol. 21, p. 108 (1941).

Los catalizadores adecuados son, por ejemplo, $RhCl(PPh_3)_3$, Pd/C, PtO_2 , níquel Raney, Ru/C, $RuCl_2(PPh_3)_2(ampy)$, en el que ampy representa aminometilpiridina o catalizador de Crabtree: $[Ir(1,5-ciclooctadieno)(tris-ciclohexilfosfina)(piridina)]^+ PF_6^-$.

En el caso de que el agente reductor sea un compuesto dador de hidrógeno, se prefiere la presencia de un catalizador. Tal catalizador puede ser cualquier metal, por ejemplo sodio o magnesio, o $Al(OEt)_3$; un catalizador a base de metal de transición, tal como H_2IrCl_6 ; un compuesto orgánico (denominado organocatalizador), tal como un ácido de Bronsted; o un biocatalizador con actividad de oxidorreductasa (EC clase 1).

Los catalizadores y condiciones adecuados se describen, por ejemplo, por Klomp, D., Hanefeld, U. y Peters, J. en *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, de Vries and Elsevier (Eds.); Wiley-VCH, Weinheim, p. 585-632.

En el caso del uso de un catalizador ópticamente enriquecido en la reducción del compuesto según la fórmula (7) o (12), o una mezcla de los mismos, que da como resultado la formación de un compuesto según la fórmula (2) o fórmula (13), o una mezcla de los mismos, el catalizador ópticamente enriquecido es un catalizador a base de metal de transición, un organocatalizador, o un biocatalizador.

Los catalizadores adecuados a base de metal de transición son de origen homogéneo o heterogéneo, y pueden estar soportados y no soportados. Los ejemplos de estos catalizadores y condiciones se describen, por ejemplo, por Spindler, F. y Blaser, H.U. en *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, de Vries and Elsevier (Eds.); Wiley-VCH, Weinheim, p. 1193-1214, en el caso de hidrógeno molecular como agente reductor.

En el caso de compuestos dadores de hidrógeno como agentes reductores, los catalizadores a base de metal de transición ópticamente enriquecidos adecuados, así como las condiciones, se describen, por ejemplo, por Blacker, A.J. en *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, J.G. de Vries and C. Elsevier (Eds.) Wiley-VCH, Weinheim, p. 1215; por Noyori et al, en *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 393-406. También son adecuados los metalociclos ópticamente enriquecidos, tales como iridaciclos y rutenaciclos. Los organocatalizadores ópticamente enriquecidos adecuados son ácidos de Bronsted, descritos por ejemplo por Rueping, M., Antonchick, A.P. y Theissmann, T. en *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3683-3686 y referencias allí, y los biocatalizadores adecuados son aquellos con actividad de oxidorreductasa (EC clase 1), por ejemplo aminodeshidrogenasas. En el caso de biocatalizadores, los compuestos dadores de hidrógeno son, en particular, NADPH (fosfato de dinucleótido de adenín nicotinamida) y NADH (dinucleótido de adenín nicotinamida).

El catalizador se usa preferiblemente en cantidades de 0,0001 a 10% en moles, basado en el compuesto a hidrogenar, prefiriéndose especialmente el intervalo 0,001 a 10% en moles, y prefiriéndose en particular el intervalo 0,01 a 5% en moles.

- 5 Cuando se usa una enzima como el catalizador, la cantidad de enzima usada depende de la actividad de la enzima, y puede variar entre intervalos amplios. Preferiblemente, la cantidad de enzima es tan baja como sea posible. Preferiblemente, la cantidad de enzima es menor que 0,1 g por gramo de compuesto a hidrogenar, más preferiblemente la cantidad de enzima es menor que 0,01 g por gramo de compuesto a hidrogenar, y lo más preferible la cantidad de enzima es menor que 0,001 g por gramo de compuesto a hidrogenar.
- La reducción se puede llevar a cabo a temperaturas bajas o elevadas, en particular a una temperatura en el intervalo de -20 a 150°C. Preferiblemente, la temperatura es al menos 10°C, más preferiblemente al menos la temperatura ambiente (por ejemplo alrededor de 20°C). Preferiblemente, la temperatura es hasta 120°C o menos, más preferiblemente 90°C o menos.
- 10 Los procedimientos según la invención se pueden llevar a cabo a presión atmosférica o a presión elevada. En particular, la presión de hidrógeno, si se usa hidrógeno gaseoso como fuente de hidrógeno, puede estar en el intervalo de la atmosférica hasta 200 bares de hidrógeno, más en particular en el intervalo de la atmosférica hasta 50 bares de hidrógeno.
- 15 La reacción de reducción de la etapa b) se puede llevar a cabo en ausencia o en presencia de un disolvente, en la que se puede usar un disolvente o una mezcla de disolventes. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos (pentano, hexano, éter de petróleo, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos halogenados alifáticos (diclorometano, cloroformo, di- y tetracloroetano), nitrilos (acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo), éteres (éter dietílico, éter dibutílico, t-butil metil éter, etilenglicol dimetil éter, etilenglicol dietil éter, dietilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dietilenglicol monometil o monoetil éter), cetonas (acetona, metilisobutilcetona), ésteres carbónicos y lactonas (acetato de etilo o de metilo, valerolactona), lactamas N-sustituídas (N-metilpirrolidona), carboxamidas (dimetilamida, dimetilformamida), ureas acíclicas (dimetilimidazolina), y sulfóxidos y sulfonas (dimetilsulfóxido, dimetilsulfona, tetrametilsulfóxido, tetrametilsulfona) y alcoholes (metanol, etanol, trifluoroetanol, propanol, butanol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter) y agua.
- 20 En el caso de un compuesto dador de hidrógeno, preferiblemente también usa como compuesto dador de hidrógeno el disolvente.
- 25 El catalizador a base de metal de transición, opcionalmente necesario para la reacción de reducción con hidrógeno molecular o un compuesto dador de hidrógeno, se puede preparar de antemano, y se puede añadir como tal (véase más arriba), o el catalizador a base de metal de transición se puede preparar in situ, es decir, mediante adición del precursor de metal de transición y los ligandos adecuados a la vasija de reacción.
- 30 Los precursores de metal de transición adecuados son cualquier sal o complejo de metal de transición disponible. Preferiblemente se usan precursores de metales de transición del grupo VIII, tales como los derivados de Ru, Ir, Rh. Los ejemplos de precursores adecuados son tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadieno)iridio, bis[cloro-1,5-ciclooctadieno-iridio], tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadieno)-rodio, bis(2-metilalil)(1,5-ciclooctadieno)rutenio, diclorobis[(p-cimeno)clororrutenio, dicloro(1,5-ciclooctadieno)rutenio.
- 35 Los ligandos adecuados son cualquier compuesto con posibilidad de donar electrones al centro metálico, como es conocido por la persona experta en la técnica. Los ligandos pueden ser monodentados, bidentados, tridentados o tetradentados. Se puede usar más de un ligando. Los ligandos pueden ser una mezcla de ligandos no quirales y quirales. La cantidad de ligando con respecto al metal no es crucial. Preferiblemente, la cantidad de ligando está entre 0,1 y 10, más preferiblemente entre 0,5 y 5 equivalentes en moles.
- 40 Los ligandos adecuados son, por ejemplo, ligandos descritos en *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, de Vries and Elsevier (Eds.); Wiley-VCH, Weinheim, 2007 o *Comprehensive Asymmetric Catalysis I to III*, Jacobsen, E., Pfaltz, A. y Yamamoto, H. (Eds.), Springer Verlag, 1999.
- 45 La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula (13) o su forma de anillo cerrado según la fórmula (2), o una mezcla de los mismos, haciendo reaccionar un compuesto según la fórmula (11) o su forma de anillo cerrado según la fórmula (4), o una mezcla de los mismos, con un compuesto según la fórmula (5), en presencia de un agente reductor, y opcionalmente en presencia de un catalizador, y opcionalmente en presencia de un aditivo, sin aislar los compuestos (7) o (12). Este procedimiento que da como resultado la formación directa del resto aminico a partir del resto cetónico se denomina también a menudo como aminación reductora. Se usan los mismos compuestos según la fórmula (5), condiciones y catalizadores como se describen para las etapas de reacción separadas como antes. En general, se puede decir que la aminación reductora directa se lleva a cabo con agentes reductores y/o en condiciones de reacción que son más reactivas frente a iminas que frente a cetonas, tales como cianoborohidruro de sodio (NaBH₃CN) o triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH(OCOCH₃)₃). En el caso de hidrógeno molecular o de compuestos dadores de hidrógeno como agente reductor, preferiblemente se añade un catalizador. Los catalizadores y condiciones adecuados son los mismos como se describen para la aminación reductora indirecta. Preferiblemente se usan catalizadores a base de metal de transición y biocatalizadores. En el caso de biocatalizadores, se pueden usar enzimas como aminotransferasas o aminodeshidrogenasas. Estas enzimas aminotransferasas se pueden obtener a partir de diversos microorganismos,
- 55

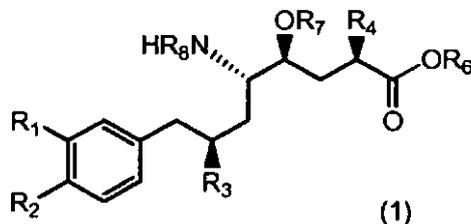
por ejemplo, pero sin limitarse a, *Vibrio sp.*, *Arthrobacter sp.*, *Bacillus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Paracoccus sp.*, *Rhodobacter sp.* Los genes para estas enzimas se pueden transferir y sobreexpresar en microorganismos hospedantes como *E. coli*. Las condiciones y ejemplos de aminodeshidrogenasas adecuadas se describen por Itoh et al. en *J. Mol. Catal. B Enzymatic*, **2000**, *10*, 281, en particular en combinación con amoníaco como compuesto según la fórmula (5).

Cuando se usa una enzima en los procedimientos según la invención, la enzima se usa preferiblemente en combinación con un sistema de regeneración de cofactor adecuado para la enzima, que es conocido por los expertos en la técnica. Los ejemplos son el uso de formiato deshidrogenasa combinada con formiato, o el uso de glucosa deshidrogenasa combinada con glucosa. Generalmente, en estos sistemas de reciclaje de cofactores, son suficientes cantidades catalíticas de cofactor.

En el caso de que se usen aminas como agentes reductores (compuesto dador de hidrógeno), preferiblemente la amina es el compuesto de fórmula (5), el disolvente y el agente reductor. Las aminas adecuadas para este uso triple son, por ejemplo, feniletilamina y 2-propilamina. Cuando la amina se usa triplemente (como compuesto según la fórmula (5), disolvente y agente reductor), preferiblemente se usa feniletilamina o 2-propilamina como compuesto según la fórmula (5), preferiblemente se usa como catalizador una enzima, y preferiblemente el grupo R_8 en los compuestos obtenidos según la fórmula (2) y (13) representa H.

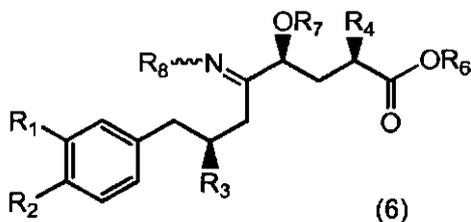
La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula (13) o su forma de anillo cerrado según la fórmula (2), o una mezcla de los mismos, haciendo reaccionar un compuesto según la fórmula (11), o su forma de anillo cerrado según la fórmula (4), o una mezcla de los mismos, con una amina de la fórmula general R_8-NH_2 , en presencia de un agente reductor y un catalizador, preferiblemente una enzima, y opcionalmente en presencia de uno o más aditivos.

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamidas (compuestos según la fórmula (13) en la que X representa NHR_5), o sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como el compuesto Aliskiren, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (1)

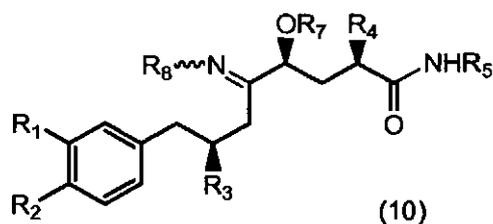


o (2), obtenido mediante el procedimiento según la invención, con una amina apropiada, es decir, de fórmula general R_5-NH_2 , en condiciones suficientes para formar un enlace de amida, opcionalmente seguido de la purificación a fin de obtener la configuración deseada del centro estereogénico de C-5. Las condiciones adecuadas para la formación del enlace de amida son conocidas por la persona experta en la técnica, y se describen, por ejemplo, en Sandham et al (*Tetrahedron Letters*, 2000, 41, 10091-10094).

Se apreciará que el orden de las reacciones para obtener ciertas 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamidas, o sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como el compuesto Aliskiren, no es crucial, de manera que el compuesto según la fórmula (6)

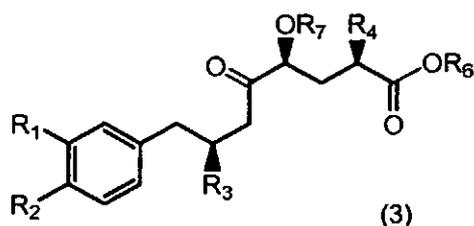


o el compuesto según la fórmula (7) se puede hacer reaccionar con la amina apropiada, es decir, de fórmula general H_2N-R_5 , en condiciones suficientes para formar un enlace amídico, opcionalmente seguido de la protección del resto alcohol en el centro de C-4, dando como resultado la formación del compuesto según la fórmula (10),



antes de la reacción de reducción de la invención.

También se apreciará que la reacción del compuesto según la fórmula (3)



- 5 o del compuesto según la fórmula (4), o una mezcla de los mismos, con al menos dos equivalentes de la amina de fórmula general R_8-NH_2 podría dar como resultado la formación de compuestos según la fórmula (10), en la que en este caso R_5 es igual a R_8 . En este caso, la amina de fórmula general R_8-NH_2 es preferiblemente la amina necesaria para obtener ciertas 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aryl-octanoilamidas, o sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como el compuesto Aliskiren.
- 10 También se apreciará que el compuesto según la fórmula (4) se puede hacer reaccionar con alcoholes de fórmula general $HO-R_6$ en condiciones conocidas por la persona experta en la técnica, opcionalmente seguido de la protección del resto alcohólico en el centro de C-4, dando como resultado la formación de compuestos de fórmula (3), antes de la reacción o reacciones de la invención.
- 15 También se apreciará que el compuesto según la fórmula (7) se puede hacer reaccionar con alcoholes de fórmula general $HO-R_6$ en condiciones conocidas por la persona experta en la técnica, opcionalmente seguido de la protección del resto alcohólico en el centro de C-4, dando como resultado la formación de compuestos de fórmula (6), antes de la reacción de reducción de la invención.

La invención también se refiere a nuevos procedimientos para la preparación de compuestos según la fórmula (4) y (11) como se describe más abajo.

- 20 El compuesto según la fórmula (4), siendo R_1 metoxipropoxi, siendo R_2 metoxi, y siendo R_3 y R_4 2-propilo, se puede obtener mediante un método conocido en la bibliografía, como se describe en Rueger et al., citado anteriormente.

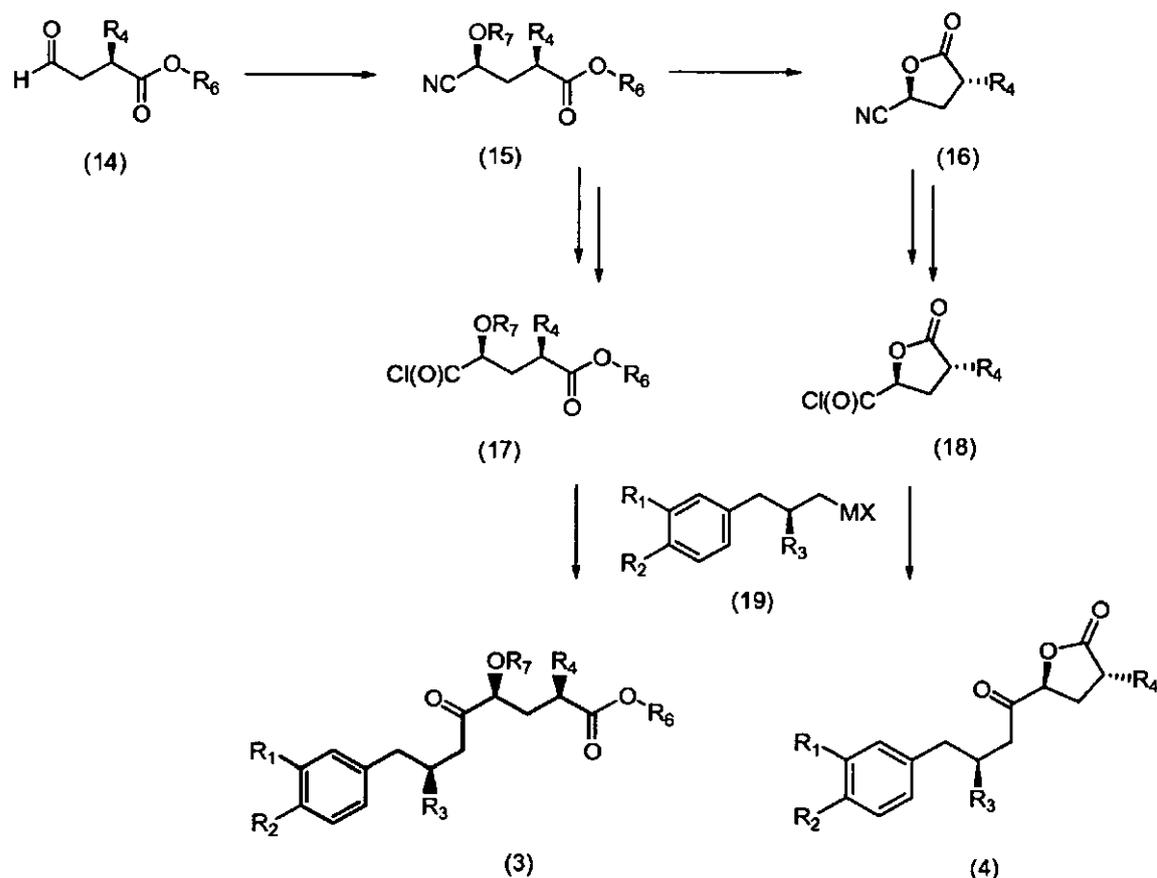
Esta larga ruta tiene varios inconvenientes, de los cuales el uso de cantidades estequiométricas de auxiliares quirales, una baja diastereoselectividad, y por tanto una separación engorrosa, son los más sobresalientes.

- 25 Otro aspecto de la invención es un nuevo procedimiento para compuesto según la fórmula (3) o la fórmula (4), o una mezcla de los mismos, que es relativamente corto, de rendimiento elevado y con selectividades elevadas.

La síntesis sorprendentemente corta y eficiente para los compuestos según la fórmula (3) y (4) comprende las etapas de

- a) una reacción de adición de un cianuro al compuesto enantioméricamente enriquecido según la fórmula (14), en la que R_4 es como se describe en la reivindicación 1, seguido de
- 30 b) una hidrólisis del grupo nitrilo, seguido de la síntesis del cloruro de ácido
- c) una reacción de acoplamiento de los compuestos de cloruro de ácido con el compuesto según la fórmula (19).

Por razones de claridad, las síntesis se representan en el esquema I:



Esquema I

La reacción de acoplamiento de los compuestos según la fórmula (18) y (19), siendo R₁ metoxipropoxi, siendo R₂ metoxi, siendo R₃ y R₄ 2-propilo, y siendo MX MgCl, que conduce al compuesto según la fórmula (4), se ha descrito en Rueger et al., como se cita previamente. Se podrían usar condiciones similares para lograr el acoplamiento entre compuestos según la fórmula (17) y (19), conduciendo al compuesto según la fórmula (3), en la que M se elige del grupo de Mg, Li, Ce, Ti, Cu, Zn, Mn, Fe, B, Si, o Al, y X es un anión, en general un haluro. Preferiblemente, M es Mg, y X es cloruro.

Los compuestos según la fórmula (17) o (18), o su mezcla, se pueden obtener fácilmente a partir de los compuestos correspondientes que contienen nitrilo según la fórmula (15) y (16), o una mezcla de los mismos, usando métodos conocidos por la persona experta en la técnica (hidrólisis de nitrilos y formación de cloruro de ácido, respectivamente).

Los compuestos según la fórmula (15) y (16) (como se describen en el documento WO 2009/080773), o una mezcla de los mismos, se preparan haciendo reaccionar el aldehído quiral de fórmula (14) con un cianuro, preferiblemente con HCN, NaCN, KCN, (R)₃SiCN (seleccionándose R de alquilo de C₁₋₆, alquilarilo de C₁₋₁₀, y arilo de C₁₋₁₀), opcionalmente en presencia de un catalizador quiral. Dicho catalizador puede ser un compuesto orgánico quiral, un complejo metálico quiral, o una enzima, como se describe por F.X. Chen y X.M. Feng en "Asymmetric synthesis of cyanohydrins" Current Organic Synthesis 2006, 3, 77-97, y referencias allí, y por P. Poehlauer, W. Skranc, y M. Wubbolts en "The large-scale biocatalytic synthesis of enantiopure cyanohydrins" en Asymmetric Catalysis on Industrial Scale; H.U. Blaser y E. Schmidt, Eds. Wiley-VCH, 2004, p. 151-164. Preferiblemente se usa HCN, o (R)₃SiCN en presencia de un catalizador quiral adecuado. Más preferiblemente, se usan HCN y la enzima HNL (hidroxinitrilo liasa). Las condiciones adecuadas para la síntesis del compuesto de fórmula (15) o del compuesto según la fórmula (16), o una mezcla de los mismos, son conocidas por la persona experta en la técnica, y se describen en las referencias anteriores, y en las referencias allí.

El compuesto según la fórmula (15), siendo R₇ igual a H, cierra el anillo de forma relativamente fácil al compuesto según la fórmula (16) empleando condiciones ácidas, por ejemplo cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico, todo análogamente a métodos de lactonización conocidos por la persona experta en la técnica. Para la formación de lactonas, R₆ es preferentemente alquilo de C₁₋₆, más preferentemente R₆ es metilo.

5 El compuesto según la fórmula (16) en la configuración diastereoquímicamente deseada se puede obtener mediante cierre de anillo del compuesto según la fórmula (15) en la configuración deseada, o mediante cierre de anillo de ambos diastereómeros del compuesto según la fórmula (15) con configuración fija en el centro estereogénico de C-2, seguido de epimerización del centro estereogénico de C-4 al diastereómero termodinámicamente preferido, que también es el diastereómero deseado. Dicha epimerización se puede llevar a cabo calentando el compuesto según la fórmula (16), opcionalmente en un disolvente adecuado, y opcionalmente en presencia de una base u otros aditivos adecuados. Como alternativa, el diastereoisómero con la configuración deseada se puede separar del otro diastereoisómero haciendo uso de sus diferentes propiedades físicas (por ejemplo cristalización preferente), o por medio de cromatografía clásica o de lechos móviles simulados (SMB). Los ejemplos adecuados de cromatografía de SMB se pueden encontrar en Schulte y Strube J. Chromatogr. A 2001, 906, 399-416, y referencias allí.

10 Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (16) en la configuración diastereoquímicamente deseada se obtiene mediante cierre del anillo de un compuesto ópticamente puro según la fórmula (15), siendo R₇ igual a H, y R₆ es alquilo de C₁₋₆.

15 Como alternativa, las mezclas diastereómeras de compuestos según la fórmula (15) o (16) se pueden hidrolizar a los ácidos correspondientes, y después se pueden purificar con respecto al diastereómero indeseado usando métodos de purificación conocidos por la persona experta en la técnica, por ejemplo cristalización preferente, opcionalmente en presencia de un auxiliar quiral, o técnicas cromatográficas tales como SMB.

20 En otro aspecto, la invención proporciona nuevas rutas al bloque de construcción útil según la fórmula (14), que se describió en el documento WO 2009/080773. El compuesto según la fórmula (14) se puede obtener de diversas maneras alternativas, todas sorprendentemente cortas y atómicamente eficientes, como se ilustra en el Esquema II para el compuesto según la fórmula (14), siendo R₄ igual a 2-propilo (numerado como 14a), en la que R₆ es como se describe para compuesto según la fórmula (13), R' y R'' son iguales o representan independientemente un alquilo de C₁₋₈ opcionalmente sustituido, o forman juntos un anillo opcionalmente sustituido de como máximo 10 átomos de carbono, y Hal representa halógeno.

Como parte de la invención, se describen nuevas rutas hacia compuestos según la fórmula (14).

5 En una de las nuevas rutas, el compuesto según la fórmula (14) se obtiene mediante métodos de resolución del acetal correspondiente, el compuesto según la fórmula (20) (representado en el esquema para el compuesto de fórmula (20a)), seguido de la hidrólisis del resto acetálico al resto aldehídico, por ejemplo con ácido tal como HCl acuoso. Los métodos de resolución adecuados son aquellos conocidos por la persona experta en la técnica, tales como la cristalización preferente, opcionalmente con la ayuda de auxiliares quirales; resolución clásica; técnicas cromatográficas tales como SMB; o métodos de resolución enzimática. En particular, se usan métodos de resolución enzimática. Las enzimas adecuadas a usar en los procedimientos de resolución como se describen anteriormente son, por ejemplo, hidrolasas. Los ejemplos de hidrolasas adecuadas son esterasas, lipasas, proteasas, peptidasas o acilasas. Estas enzimas se pueden obtener a partir de animales, por ejemplo esterasa de hígado de cerdo, o a partir de microorganismos, tales como bacterias u hongos, o de plantas.

10 Los ejemplos de enzimas adecuadas se describen, por ejemplo, en el documento WO 2006/117057, en particular en la p. 4, línea 25, a p. 7, línea 6. Preferiblemente, las enzimas se usan de origen no animal.

15 El compuesto racémico según la fórmula (20) se puede obtener de varias maneras, por ejemplo alquilando con un acetal alfa-halogenado el éster de malonato sustituido, seguido de la hidrólisis y descarboxilación como se representa en el lado derecho del Esquema II. Las condiciones y reactivos para estas etapas son conocidos para la persona experta en la técnica. Otra opción viable es la alfa-alkilación de un éster apropiado con el acetal alfa-halogenado, como se representa en la parte superior del Esquema II.

20 Otras nuevas rutas hacia el compuesto según la fórmula (14) se basan en reducciones catalíticas asimétricas de precursores cíclicos o no cíclicos en los que el doble enlace C=C puede ser uno tetrasustituido, o uno trisustituido isomerizado, o una mezcla de los mismos, opcionalmente seguido de la apertura del anillo de la lactona, y oxidación subsiguiente.

25 Para los compuestos cíclicos según la fórmula (21a), esta secuencia de reacción se representa en el centro y parte inferior del Esquema II. Para el compuesto cíclico isomerizado, o una mezcla del mismo con el compuesto según la fórmula (21a), esto se representa en el centro e izquierda del esquema II para compuestos en los que R₄ es 2-propilo. Para los precursores no cíclicos, esta secuencia de reacción se representa en la parte superior e izquierda del esquema II (para R₄ 2-propilo).

30 Las condiciones y reactivos adecuados para las reducciones catalíticas asimétricas del enlace C=C son similares como se describen anteriormente para la reducción del enlace C=N. En los capítulos 23-31 de *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, de Vries and Elsevier (Eds.); Wiley-VCH, Weinheim, 2007, se describen ejemplos más específicos.

Preferiblemente, para la reducción del enlace C=C se usa hidrógeno molecular en combinación con los catalizadores a base de metal de transición ópticamente enriquecidos.

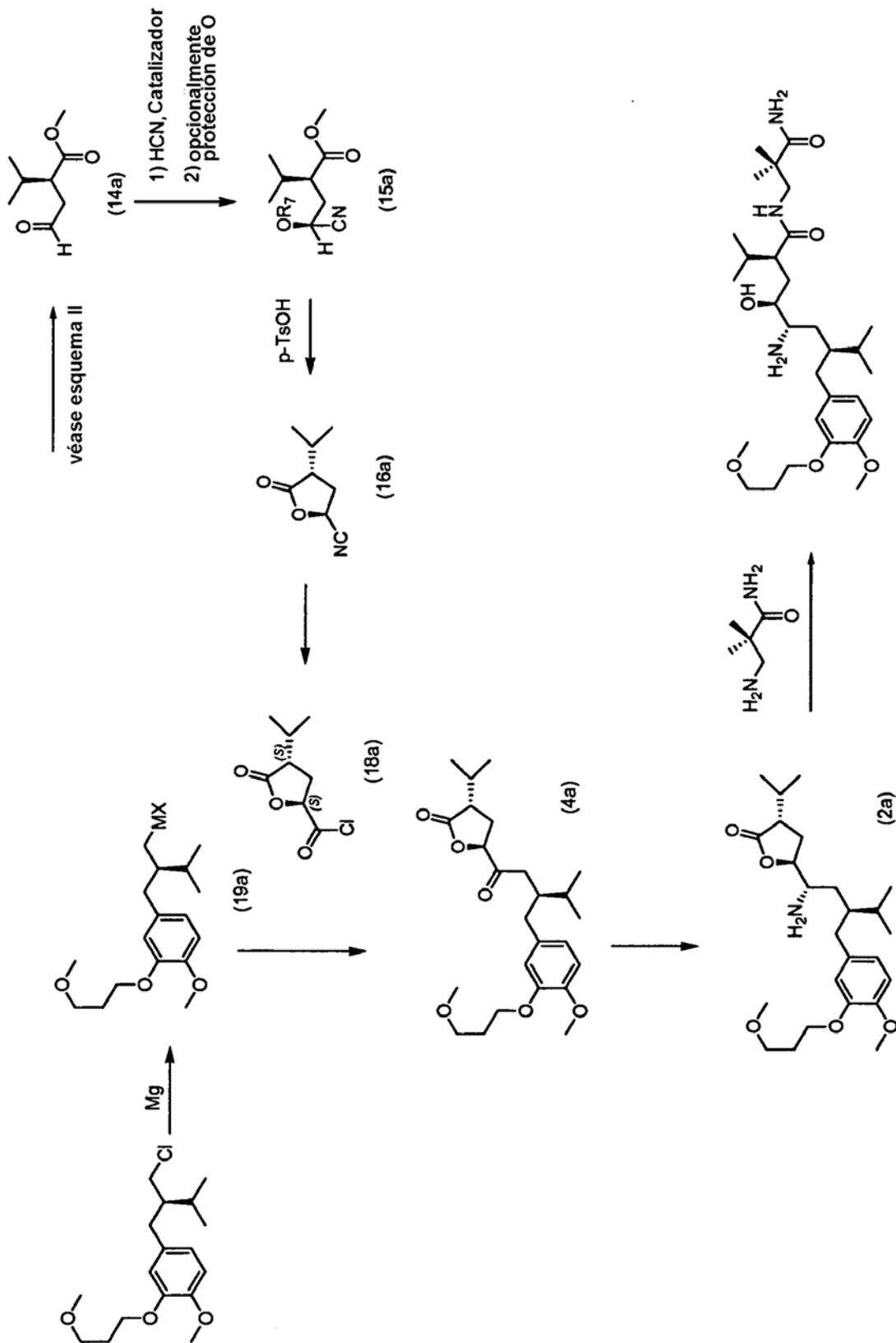
35 Las condiciones y reactivos adecuados para la apertura del anillo de la lactona, y la oxidación subsiguiente del resto alcohólico, son conocidos por la persona experta en la técnica. Preferiblemente, la apertura del anillo de la lactona (compuesto con R₄ 2-propilo se representa en el esquema con la fórmula 22a) se lleva a cabo en disolventes no alcohólicos.

40 Otra nueva ruta hacia el compuesto según la fórmula (14) es cualquier método de resolución de la lactona racémica (un compuesto según la fórmula (22)), ella misma obtenida fácilmente mediante reducción del compuesto según la fórmula (21), o su compuesto isomerizado, o una mezcla de los mismos como se representa en la esquina izquierda inferior del Esquema II para los compuestos con R₄ 2-propilo. Los métodos de resolución adecuados para esta ruta son similares a los descritos anteriormente para el compuesto según la fórmula (20).

Para la síntesis del compuesto según la fórmula (14), preferiblemente se usan

- 45
- a. métodos de resolución del compuesto según la fórmula (20), seguido de la hidrólisis del resto acetálico al resto aldehídico, y
 - b. la reducción catalítica asimétrica del compuesto según la fórmula (21), seguido de la apertura del anillo y oxidación.

50 Más específicamente, y sin estar limitado a ello, la síntesis hasta Aliskiren (hemifumarato de 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-octanamida), que usa reacciones de la invención, es como se representa en el esquema III.



Esquema III

Los procedimientos y compuestos según la invención son particularmente útiles para la preparación de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aryl-octanoilamidas (compuestos según la fórmula 13, en la que X representa NHR₅), o sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como se describen en los documentos WO 02/02508, WO 2006/061427 y WO 2006/095020, que se incorporan aquí como referencia. En particular, los

procedimientos y compuestos según la invención son útiles en la preparación de compuestos según la fórmula (I) de la reivindicación 1 del documento WO 02/02508 A1 y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de compuestos según la fórmula (13), en la que X es HNR_5 , significa sales que son generalmente seguras, no tóxicas, y ni biológicamente indeseables ni indeseables de ningún otro modo, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto progenitor. Estas sales derivan de un ácido o base inorgánico u orgánico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (13) se describen, por ejemplo, en el documento US 5.559.111, que se incorpora aquí como referencia, y en particular en la columna 11, línea 50, a la columna 12, línea 33, de dicho documento, párrafo el cual se incorpora también explícitamente como referencia.

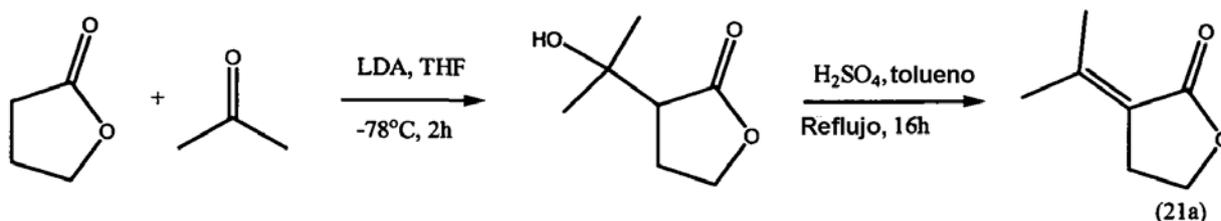
10 Todos los compuestos según la invención se pueden aislar mediante métodos conocidos por la persona experta en la técnica, tales como cristalización, destilación, o técnicas cromatográficas. En los ejemplos se describen algunos aislamientos específicos, pero no se limitan a ellos.

15 La cantidad de reactivos y aditivos usados en los procedimientos de la invención es en principio conocida por la persona experta en la técnica, y puede variar entre límites amplios. Dependiendo de la naturaleza del reactivo (reactividad, costes, etc.), se puede usar con gran exceso, o en cantidades estequiométricas, o en cantidades menores que las estequiométricas, por ejemplo se entenderá que los catalizadores y ciertos aditivos sólo se usarán en cantidades menores a las estequiométricas, en particular en cantidades catalíticas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, sin embargo sin estar limitada a ellos.

EJEMPLO PREPARATIVO 1

20 Preparación de 2-isopropiliden- γ -butirolactona a partir de acetona y γ -butirolactona:



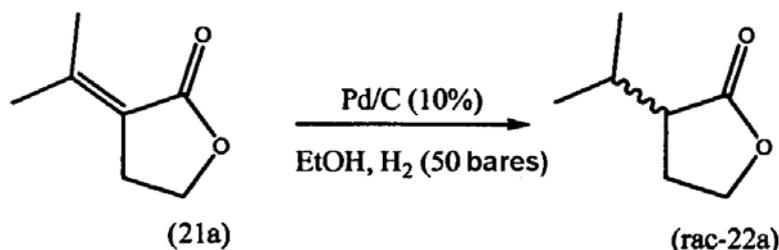
25 Se disolvió diisopropilamina (41,0 ml, 292 mmoles, 1,15 eq.) en THF (140 ml) y se enfrió hasta -70°C . Se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (2,9 M en hexanos, 95,8 ml, 278 mmoles, 1,1 eq.) a -70°C , y la disolución amarilla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. La disolución se enfrió entonces hasta -70°C , después de lo cual se añadió gota a gota una disolución de γ -butirolactona (19,3 ml, 253 mmoles, 1,0 eq.) en THF (100 ml) durante 20 minutos. La disolución se agitó durante 1 hora a -70°C , y después se añadió gota a gota acetona (37,2 ml, 506 mmoles, 2,0 eq.) durante 20 minutos. Subsiguientemente, la reacción se agitó durante 4 horas a -70°C , y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente mientras se agitaba toda la noche. La reacción se paralizó con agua y se diluyó con MTBE. La capa orgánica se extrajo con HCl (ac. 1N, 6x), y las capas acuosas combinadas se extrajeron con cloroformo (9x).
30 Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el alcohol como un líquido/aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 El alcohol bruto se disolvió en tolueno (500 ml), y se añadió H_2SO_4 (95-97%, 1,75 ml, 32,8 mmoles, 13% en moles). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo toda la noche. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La capa orgánica se diluyó con MTBE y se lavó con HCl (ac. 1N), con NaHCO_3 (sat. ac.) y con salmuera (sat. ac.), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío para dar un líquido marrón. Las capas acuosas se combinaron, y el pH se adaptó a 7. La capa acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar un líquido ligeramente amarillo, que se añadió a la fracción marrón obtenida previamente. El producto se purificó mediante destilación a vacío (65°C , 1 mbar) para dar un líquido ligeramente amarillo. Tras la purificación adicional mediante cromatografía en columna (heptano-EtOAc 7:3), se obtuvo el producto deseado (21a) (22,0 g, 174 mmoles, 69%) como un líquido incoloro.
40

RMN ^1H del compuesto según la fórmula (21a) (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1,89 (s, 3H, CH_3), 2,26 (s, 3H, CH_3), 2,88 (m, 2H, C3-H₂), 4,29 (t, J = 7,5 Hz, C4-H₂) ppm.

EJEMPLO PREPARATIVO 2

45 2-Isopropil- γ -butirolactona racémica a partir de 2-isopropiliden- γ -butirolactona:

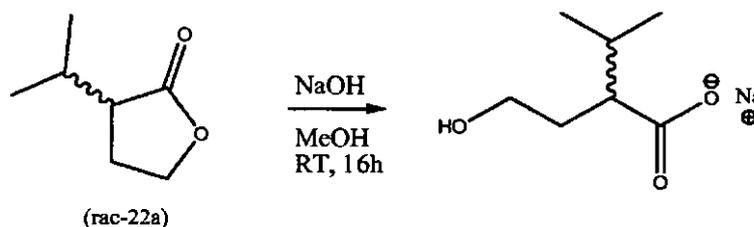


5 El alqueno tetrasustituido (21a) (5,0 g, 40 mmoles) se disolvió en etanol (100 ml) y se agitó en un autoclave en una atmósfera de hidrógeno (50 bares) en presencia de Pd/C (500 mg) durante 16 horas a temperatura ambiente. Subsiguientemente, la suspensión se filtró sobre dicalita, y la disolución resultante transparente se concentró a *vacío* para dar la lactona saturada (3,1 g, 24 mmoles, 61%) como un líquido incoloro.

RMN ^1H del compuesto según la fórmula (rac-22a) (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH_3), 1,05 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH_3), 2,08 (m, 1H, C3-H), 2,21 (m, 2H, C2-H y C3-H), 2,48 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 4,18 (ddd, J = 7,2, 9,0, 9,0 Hz, 1H, C4-H), 4,31 (ddd, J = 3,3, 8,7, 8,7 Hz, 1H, C3-H) ppm.

EJEMPLO PREPARATIVO 3

10 Apertura de 2-isopropiliden- γ -butirolactona racémica a la sal sódica:

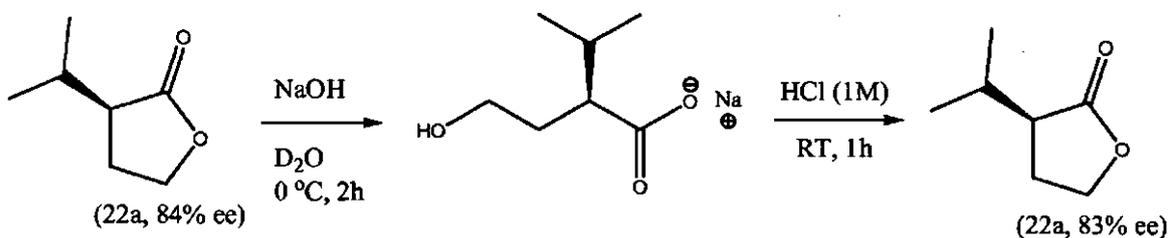


15 A una disolución de compuesto (rac-22a) (1,5 g, 12 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadió una disolución de NaOH (0,47 g, 12 mmoles, 1,0 eq.) en MeOH (20 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se concentró a *vacío* para dar la sal sódica racémica correspondiente, con un rendimiento cuantitativo, como una espuma blanquecina.

RMN ^1H de la sal sódica (CD_3OD , 300 MHz) δ = 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH_3), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH_3), 1,70-1,87 (m, 3H, C2-H y C3-H₂), 1,95 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3,58 (m, 2H, C4-H₂) ppm.

EJEMPLO PREPARATIVO 4

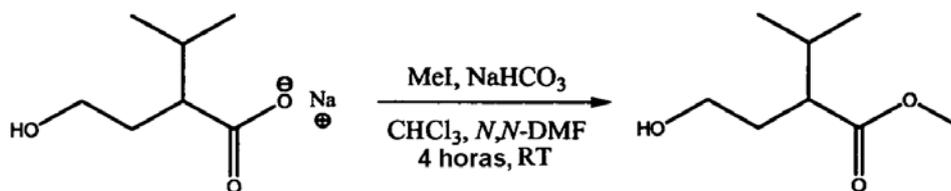
20 Apertura de 2-isopropiliden- γ -butirolactona ópticamente enriquecida a la sal sódica, seguido de cierre de anillo para determinar el e.e. (de la sal sódica)



25 La lactona ópticamente enriquecida (22a) (110 mg, 0,86 mmoles, 84% de ee) se disolvió en D_2O (1,0 ml), y se añadió una disolución de NaOH (34,4 mg, 0,86 mmoles, 1,0 eq.) en D_2O (1,0 ml) a 0°C durante 30 minutos en tres porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos adicionales a 0°C . La RMN ^1H mostró la conversión completa en el compuesto de anillo abierto lineal. El pH de la mezcla de reacción se adaptó hasta 0-1 usando HCl acuoso (1M), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (2x), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a *vacío*. La GC quiral mostró que el exceso enantiomérico del compuesto según la fórmula (22a) es 83%.

EJEMPLO PREPARATIVO 5

30 Alquilación de la sal sódica al éster metílico:



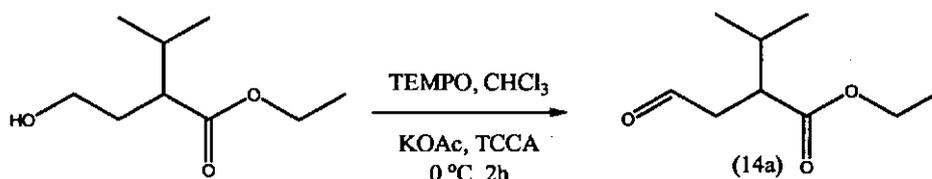
La sal sódica de 4-hidroxi-2-isopropilbutanoato (56 mg, 0,33 mmoles) y NaHCO_3 (s, 277 mg, 3,3 mmoles, 10 eq.) se suspendieron en una mezcla de cloroformo (2,5 ml) y DMF (1,0 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se paralizó mediante adición de agua. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La DMF residual se eliminó mediante co-evaporación con tolueno para dar el éster metílico deseado como un aceite incoloro (cuantitativo).

RMN ^1H del éster metílico (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 0,93$ (d, $J = 5,4$ Hz, 3H, CH_3), $0,95$ (d, $J = 5,4$ Hz, 3H, CH_3), $1,65$ - $1,93$ (m, 4H, C2-H, C3-H₂ y OH), $2,32$ (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), $3,64$ (m, 2H, C4-H₂), $3,69$ (s, 3H, CH_3OCO) ppm.

RMN ^{13}C del éster metílico (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 20,0$, $20,4$, $30,5$, $32,2$, $49,3$, $51,4$, $61,4$, $176,3$ ppm.

EJEMPLO PREPARATIVO 6

Oxidación del éster 4-hidroxi-etílico al aldehído correspondiente (14):



A una disolución de éster 4-hidroxi-etílico (50 mg, 0,29 mmoles) en cloroformo (2,5 ml) se añadió KOAc (42 mg, 0,43 mmoles, 1,5 eq.). La suspensión resultante se enfrió hasta 0°C , y después se añadieron TEMPO (1,0 mg, 6,4 μmoles , 2,2% en moles) y finalmente ácido triclorocianúrico (TCCA, 34 mg, 0,15 mmoles, 0,50 eq.) en una sola porción. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 90 minutos, y después se paralizó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (ac. 10% p/p). La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 (sat. ac.), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto (14a) (30 mg, 0,17 mmoles, 61%) como un aceite amarillo.

RMN ^1H de (14a) (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 0,92$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3), $0,94$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3), $1,26$ (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), $2,03$ (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), $2,53$ (m, 1H, C4-H), $2,78$ (m, 1H, C2-H), $2,88$ (m, 1H, C4-H), $4,16$ (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), $9,79$ (s, 1H) ppm.

EJEMPLO PREPARATIVO 7

Preparación de 4,4-dietoxi-2-isopropilbutanoato de metilo (un compuesto según la fórmula 20a)

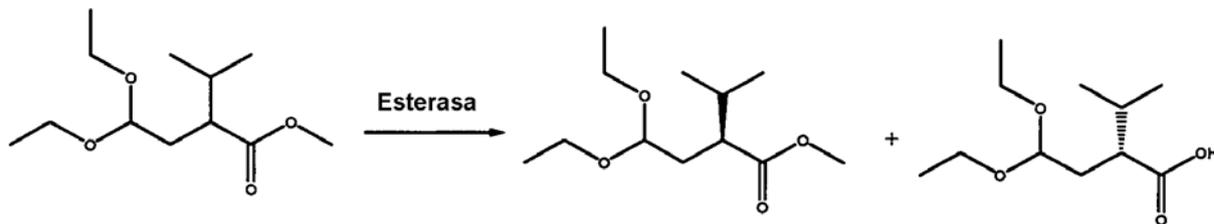
Se suspendió hidruro de sodio (32,0 g de una dispersión al 60% en aceite mineral; 0,8 moles) en 1 l de DMF seca, y se enfrió hasta 0 - 5°C mediante enfriamiento externo. A continuación se añadió 2-isopropilmalonato de dimetilo (139,2 g; 0,8 moles) en 1 hora a 5 - 10°C y se agitó durante otra hora a 10°C , con lo que después no se pudo detectar más desprendimiento de hidrógeno. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió acetal dietílico de bromoacetaldehído (157,6 g; 0,8 moles), para dar una disolución roja-marrón, que se calentó después hasta 130°C durante 18 h con agitación. El análisis mediante GC (HP-5, 30 m * 0,32 mm * 0,25 μm ; $T_{\text{inic}} = 80^\circ\text{C}$ (1 min.), caudal $20^\circ\text{C}/\text{min.}$, $T_{\text{final}} = 300^\circ\text{C}$ (3 min.)) mostró la conversión completa del malonato.

Esta mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió metanol (32 g; 1 mol) y cloruro de litio (34 g; 0,8 moles). La mezcla se agitó en nitrógeno, y se calentó hasta 130°C durante 8 horas. El análisis mediante GC mostró conversión completa. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a vacío (70°C , 25 mbares, ~ 500 ml de destilado), se enfrió y, tras la adición de agua (500 ml) y metil-terc-butiléter (300 ml), se filtró sobre un filtro prerrevestido. Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con metil-terc-butiléter (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron mediante evaporación del disolvente a presión reducida (70°C , 25 mbares). El líquido residual se sometió a destilación fraccionada (60°C , 1 mbar) para dar 82 g de aceite incoloro del compuesto racémico según la fórmula (20a). Rendimiento global = 45%.

RMN ^1H (CDCl_3): $0,9$ (d, 6H); $1,2$ (m, 6H); $1,7$ (m, 1H); $1,8$ - $2,1$ (m, 2H); $2,3$ (m, 1H); $3,4$ - $3,7$ (m, 4H); $3,7$ (s, 3H); $4,4$ (m, 1H)

EJEMPLO PREPARATIVO 8

Resolución enzimática de 4,4-dietoxi-2-isopropilbutanoato de metilo (un compuesto según la fórmula 20a)



5 En un matraz de fondo redondo, equipado con un aparato pH-STAT, se añadieron 47 g de 4,4-dietoxi-2-isopropilbutanoato de metilo purificado (202,3 mmoles) a 2,265 l de tampón de fosfato pH 7,5 (100 mM). Después se añadieron 85 ml de extracto libre de células de la enzima (Diversa 13665, 5,35 g de enzima), y la disolución se agitó a la temperatura ambiente hasta que uno de los enantiómeros se consumió totalmente (monitorizado mediante la consumición de NaOH usado para mantener el pH constante).

10 Después de 72 horas (e.e. > 99% del 4,4-dietoxi-2-isopropilbutanoato de metilo que queda), se añadieron MTBE (500 ml), carbón (20 g) y Celite (20 g), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión se filtró entonces, y la fase acuosa se extrajo tres veces con MTBE (3 X 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite para eliminar la biomasa residual, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, el disolvente se evaporó a vacío para dar el enantiómero deseado de 4,4-dietoxi-2-isopropilbutanoato de metilo (e.e. > 99%) como un aceite amarillo pálido (20,5 g, 88,2 mmoles, 95% puro - basado en el análisis mediante GC).

EJEMPLO PREPARATIVO 9

Preparación de 2-(formilmetil)-3-metilbutanoato de metilo (14a)

Se disolvió 4,4-dietoxi-2-isopropilbutanoato de metilo (e.e. >99%, 25,6 g; 110 mmoles) en 220 ml de HCl 0,5N, y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con metil-t-butiléter (2 x 100 ml), y se concentró mediante evaporación del disolvente a presión reducida para producir 16,3 g de aceite incoloro.

20 RMN ¹H (CDCl₃): 0,95 (dd, 6H); 1,85-2,00 (m, 1H); 2,35-2,45 (dd, 1H); 2,65-2,70 (m, 1H); 2,75-2,90 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 9,70 (s, 1H)

EJEMPLO PREPARATIVO 10

Preparación de 2-isopropil-γ-butirolactona (compuesto según la fórmula 22a) mediante hidrogenación asimétrica catalítica de dihidro-3-(propan-2-iliden)furan-2(3h)-ona (21a)

25 Se colocaron 5,7 mg (11 μmoles) de (R)-1-[(S)-2-(di-2-furfurilfosfino)-ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfina y 250 μl de disolución 0,04 M (10 μmoles) de Ru(COD)(metilalilo)₂ en diclorometano en un vial, seguido de 1,4 μl (10 μmoles) de HBF₄.OEt₂, 5 ml de diclorometano y 35 μl (320 μmoles) de dihidro-3-(propan-2-iliden)furan-2(3H)-ona. Esta disolución se transfirió al aparato de hidrogenación y se hidrogenó durante 1 h 30 min. a 50°C y 25 bares de hidrógeno. El análisis mediante GC mostró 100% de conversión y 93% de exceso enantiomérico.

30 CONDICIONES DE GC:

Columna Chiraldex G-TA (30 m x 0,25 mm de ID x 0,13 μm)

Temperatura del horno 80°C (1 min.) → 5°C/min. → 180°C (5 min.)

Caudal de gas portador de He 1,2 ml/min.

Relación de división 1: 50

35 Volumen de inyección 1 μl

Enantiómero 1: 10,3 min.

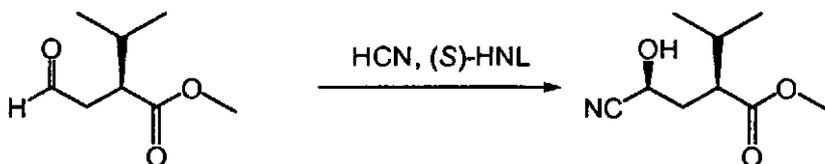
Enantiómero 2: 10,8 min.

Sustrato: 11,7 min.

40

EJEMPLO PREPARATIVO 11

Síntesis de cianohidrina enantioméricamente enriquecida: 2-((S)-2-ciano-2-hidroxi-etil)-3-metilbutanoato de (S)-metilo (un compuesto según la fórmula 15)

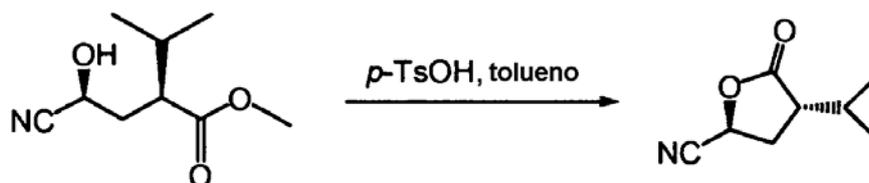


5 Una mezcla de 72 ml de S-HNL en 18 ml de tampón de fosfato de K (20 mM, pH = 5,6) y 360 ml de MTBE se cargó al reactor. Las 2 fases se mezclaron mediante agitación, y se añadieron 20 ml de HCN puro a una temperatura de 0°C (0,53 moles). Se dosificó 2-(formilmetil)-3-metilbutanoato de metilo (16,5 g) diluido con 95 ml de MTBE al reactor en 20 minutos. La mezcla se agitó durante 3 horas a 0°C. La conversión del aldehído es >95% y el e.e. >95%.

10 La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de MTBE. Tras la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 100 ml), se acidificó con 0,2 ml de H₃PO₄ concentrado y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar, el MTBE se evaporó a presión reducida produciendo 21,0 g de la cianohidrina de fórmula (15) (e.e. del centro de C-4 es 97%).

EJEMPLO PREPARATIVO 12

15 Síntesis de lactona nitrilo: (2S,4S)-tetrahidro-4-isopropil-5-oxofuran-2-carbonitrilo (un compuesto según la fórmula 16)

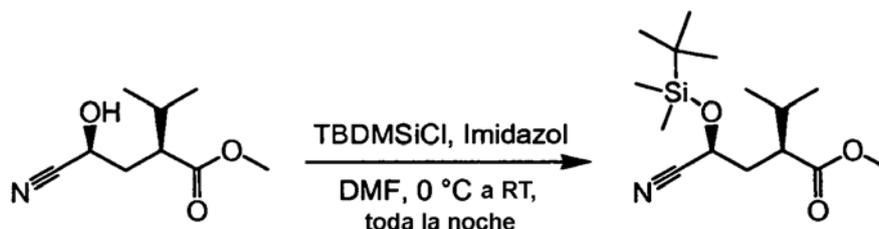


20 La cianohidrina del ejemplo 11 (12,4 g) se diluyó con 120 ml de tolueno, y se añadieron 25 g de tamices moleculares 5Å. A esta mezcla se añadieron 250 mg de ácido *p*-toluenosulfónico y, mientras se agitaba, la mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. Tras enfriar hasta RT, los tamices moleculares se separaron por filtración y se lavaron con tolueno. La fase orgánica recogida se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre Na₂SO₄. Tras separar por filtración el Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró a presión reducida produciendo 10,7 g de lactona bruta. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produjo el compuesto del título con >98% de pureza.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,11 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,62-2,41 (m, 2H), 2,31-2,16 (m, 1H), 1,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

EJEMPLO PREPARATIVO 13

Síntesis de la cianohidrina protegida con TBS: 2[(S)-2-ciano-2-(*t*-butildimetilsilil)oxietil]-3-metilbutanoato de (S)-metilo, compuesto según la fórmula (15)



30 Se añadió imidazol (7,35 g, 108 mmoles) a 0°C a una disolución de la cianohidrina (10 g) en DMF (180 ml), seguido de TBDMSiCl (9,77 g, 64,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa de HCl enfriada con hielo (1 M, 80 ml). Después de la adición de éter dietílico (100 ml), la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter dietílico (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y después el disolvente se eliminó a presión

35

reducida. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,26 (dd, *J* = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 2H), 0,81-0,68 (m, 15H), 0,00 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).

5 EJEMPLO PREPARATIVO 14

Hidrólisis de tetrahidro-4-isopropil-5-oxofuran-2-carbonitrilo (un compuesto según la fórmula 16) al ácido correspondiente: ácido tetrahidro-4-isopropil-5-oxofuran-2-carboxílico

Se disolvió tetrahidro-4-isopropil-5-oxofuran-2-carbonitrilo (19,7 g, 128,7 mmoles) en 200 ml de HCl 6N, y se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con metil-terc-butiléter (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron mediante evaporación del disolvente a presión reducida para producir 16,8 g de aceite amarillo (97,7 mmoles).

Purificación vía la sal de dicitclohexilamina:

El aceite amarillo se disolvió en 240 ml de heptano/metil-terc-butiléter (1:2 v/v). A continuación se añadió dicitclohexilamina (17,7 g; 97,7 mmoles) gota a gota. Se produjo cristalización espontánea. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con heptano y se secó a vacío para producir 17,6 g de un sólido blanco. A continuación, este sólido blanco se suspendió en 200 ml de metil-terc-butiléter y se añadieron gota a gota 4,9 ml (58,8 mmoles) de HCl conc. a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante otras 0,5 h. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío para producir 9,8 g del ácido (57,0 mmoles) como un aceite marrón claro, que cristaliza después de dejar reposar unas pocas horas.

20 RMN ¹H (CDCl₃): 0,95 (d, 3H); 1,05 (dd, 3H); 2,2-2,7 (3 x m, junto 4H); 9,2 (s ancho, 1H)

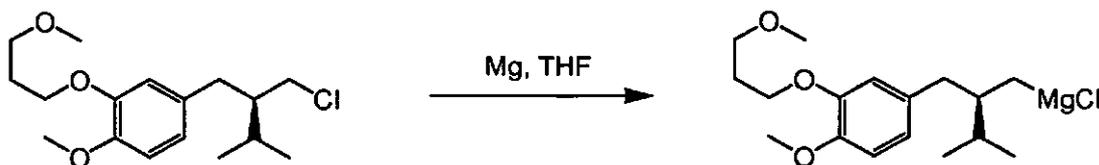
EJEMPLO PREPARATIVO 15

Síntesis de cloruro de tetrahidro-4-isopropil-5-oxofuran-2-carbonilo (un compuesto según la fórmula 18)

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas, seco y lleno de nitrógeno gas (250 ml), equipado con un agitador magnético, una entrada de gas nitrógeno, un tabique y un termopar, se llenó con 7,12 g (38,08 mmoles, 1,00 eq.) de lactona de ácido carboxílico (del ejemplo 14) y 45 ml de tolueno (seco, desgasificado). Se añadieron 5 ml (7,5 g, 59,09 mmoles, 1,6 eq.) de cloruro de oxalilo y subsiguientemente 22 μl de dimetilformamida (seca), dando como resultado desprendimiento de gas. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, después de lo cual una muestra paralizada en etanol no mostró material de partida mediante TLC. El disolvente se eliminó a vacío a temperatura ambiente y dio el cloruro de ácido deseado.

30 EJEMPLO PREPARATIVO 16

Preparación del compuesto según la fórmula (19a)



Un matraz de fondo redondo de 3 bocas (500 ml), seco, lleno de nitrógeno gas, equipado con un condensador de reflujo, un embudo de adición, un agitador magnético y una entrada de gas nitrógeno se llenó con 4,680 g (192,5 mmoles, 1,1 eq.) de Mg en polvo, 10 ml tetrahidrofurano (THF, seco, desgasificado) y un cristal de yodo. Se preparó una disolución de 54,930 g (174,5 mmoles, 1,0 eq.) de 2-(3-metoxipropoxi)-4-((R)-2-(clorometil)-3-metilbutil)-1-metoxibenceno y 0,6 ml de 1,2-dibromometano en 163 ml de THF, y se añadieron 20 ml de esta disolución a la suspensión de Mg. Esta mezcla se calentó hasta ebullición, y mientras se mantenía a reflujo, la disolución restante de lo anterior se añadió gota a gota en 1,5 h. La mezcla se calentó entonces en condiciones de reflujo durante otras 3,5 h, después de lo cual el análisis mediante TLC no mostró material de partida. La concentración de la disolución de Grignard fue 0,763 M, determinada mediante valoración con s-butanol usando fenantrolina como indicador.

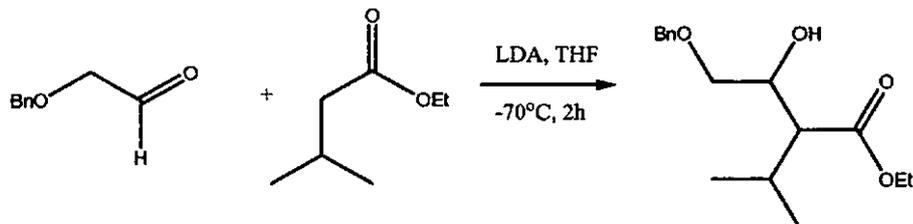
EJEMPLO PREPARATIVO 17

Síntesis del compuesto según la fórmula (4a): Acoplamiento del compuesto según la fórmula (19a) con el compuesto según la fórmula (18a).

45 El cloruro de ácido preparado en el ejemplo 15 (18a) se disolvió en 45 ml de THF (seco, desgasificado) y se enfrió con un baño de hielo/agua. A esta disolución enfriada se añadieron gota a gota, en 30 min. en total, 51 ml de la

5 disolución de Grignard (38,91 mmoles, 1,02 eq) del ejemplo 16, manteniendo la temperatura interna por debajo de 22°C. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, y se añadió lentamente 25 ml de agua. La suspensión formada se filtró, y el precipitado se lavó con 50 ml de acetato de etilo. Los filtrados combinados se lavaron con agua (50 ml y 100 ml) y con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se evaporaron a vacío para producir 17,19 g de producto bruto como un aceite. Éste se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto según la fórmula (4a) como un diastereoisómero puro.

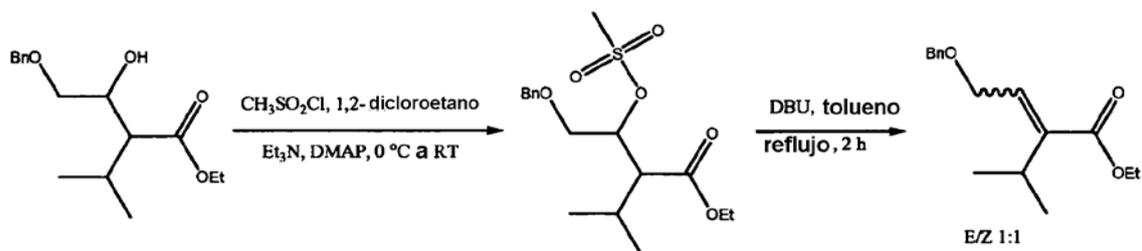
EJEMPLO PREPARATIVO 18



10 Se disolvió diisopropilamina (3,56 ml, 25,3 mmoles, 1,05 eq.) en THF (14 ml) y se enfrió hasta -70°C. Se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 15,2 ml, 24,2 mmoles, 1,0 eq.) gota a gota a -70°C, y la disolución amarilla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. La disolución se enfrió entonces hasta -70°C, después de lo cual se añadió gota a gota una disolución de isovalerato de etilo (3,65 ml, 24,2 mmoles, 1,0 eq.) en THF (15 ml) durante 20 minutos. La disolución se agitó durante 1 hora a -70°C, y después se añadió gota a gota benciloxiacetaldehído (3,74 ml, 26,6 mmoles, 1,1 eq.). Subsiguientemente, la reacción se agitó durante 3 horas a -70°C, y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente mientras se agitaba toda la noche. La reacción se paralizó con NH₄Cl (sat. ac.), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (sat. ac.), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar los productos deseados (4,9 g, 17,5 mmoles, 72%, mezcla de diastereómeros) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,98 (m, 6H, 2 CH₂CH₃), 1,24 (t, 3H, OCH₂CH₃), 2,08-2,35 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,52 (m, 2H, BnOCH₂), 4,11 (m, 3H, C3-H y OCH₂CH₃), 4,54 (m, 2H, PhCH₂), 7,32 (m, 5H, Ph) ppm.

EJEMPLO PREPARATIVO 19



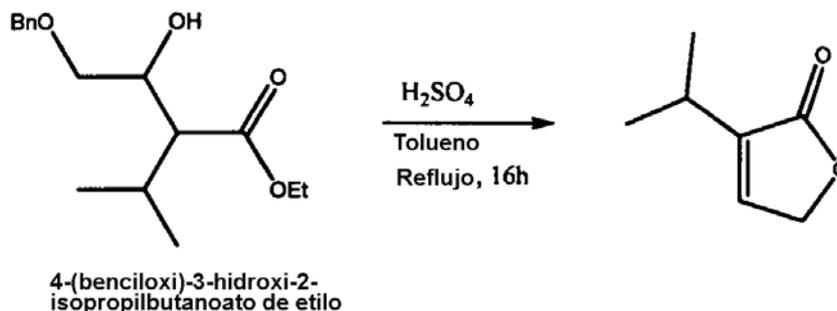
25 A una disolución del compuesto alcohólico del ejemplo 18 (1,0 g, 3,56 mmoles) en 1,2-dicloroetano y trietilamina (5,0 ml, 1:1 v/v) a 0°C se añadió *N,N*-4-dimetilaminopiridina (44 mg, 0,36 mmoles, 10% en moles) y después cloruro de metanosulfonilo (0,83 ml, 10,7 mmoles, 3,0 eq.) gota a gota. La disolución resultante se agitó durante 48 horas mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se paralizó con NH₄Cl (sat. ac.) y se diluyó con agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (sat. ac.) y con salmuera (sat. ac.), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto mesclado como un aceite amarillo/marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 El compuesto mesclado se disolvió en tolueno (10 ml), y se añadió diazabicyclo-undeceno (DBU, 0,64 ml, 4,3 mmoles, 1,2 eq.). La disolución resultante se calentó bajo condiciones de reflujo durante dos horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Subsiguientemente, la disolución orgánica se lavó con NH₄Cl (sat. ac.) y con salmuera (sat. ac.), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (heptano-EtOAc 95:5 v/v) dando 0,88 g de producto (3,36 mmoles, 94% a lo largo de 2 etapas, mezcla de E/Z 1:1) como un aceite amarillo.

35 RMN ¹H del producto (mezcla de E/Z 1:1) (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,30 (t, 3H, OCH₂CH₃), 2,77 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4,12-4,26 (m, 3H, C4-H, OCH₂CH₃), 4,41 (m, 1H, C4-H), 4,55 (m, 2H, PhCH₂), 6,01 (dt, *J* = 1,2, 5,1 Hz, 1H, C3-H), 6,69 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, C3-H), 7,34 (m, 5H, Ph) ppm.

40

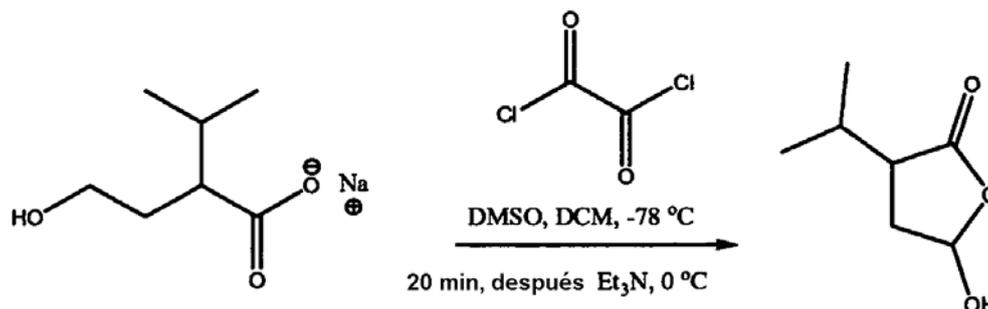
EJEMPLO PREPARATIVO 20



Se disolvió 4-(benciloxi)-3-hidroxi-2-isopropilbutanoato de etilo (3,9 g, 14 mmoles) en tolueno (25 ml), y la disolución resultante se calentó a reflujo toda la noche en presencia de ácido sulfúrico estequiométrico (96%, 0,74 ml, 14 mmoles). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, después de lo cual la reacción se paralizó con NaHCO_3 (sat. ac.). La capa acuosa se extrajo con cloroformo (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a *vacío*. Subsiguientemente, el producto se diluyó con pentano y se extrajo con acetonitrilo. La capa de acetonitrilo se lavó con pentano (2x) y después se concentró a *vacío*. El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (heptano-EtOAc 4:1 v/v) y destilación Kugelrohr para dar la lactona insaturada (1,3 g, 10 mmoles, 74%) como un líquido incoloro.

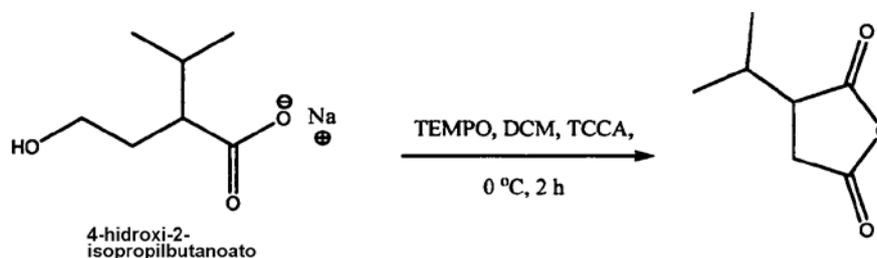
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H, 2 CH_3), 2,69 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,76 (m, 2H, C4-H₂), 7,07 (m, 1H, C3-H) ppm.

EJEMPLO PREPARATIVO 21



Una disolución de DMSO (0,41 ml, 5,8 mmoles, 3,8 eq.) en DCM (7,5 ml) se añadió a una disolución de cloruro de oxalilo (0,24 ml, 2,9 mmoles, 1,9 eq.) en DCM (7,5 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se agitó a -78°C durante 20 minutos, después de lo cual se añadieron primero 250 mg de la sal sódica representada en la ecuación (1,49 mmoles) en DCM (7,5 ml) y después ácido acético (0,20 ml, 3,5 mmoles, 2,3 eq.). La suspensión resultante se agitó durante otros 20 minutos a -78°C , después de lo cual se añadió trietilamina (2,5 ml, 18 mmoles, 12 eq.). La mezcla de reacción se dejó alcanzar 0°C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas, y después a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se paralizó con agua, y el pH de la capa acuosa se ajustó hasta pH 3-4 con HCl (1M, ac.). La capa acuosa se extrajo con DCM (4x), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a *vacío*. La RMN ^1H del producto bruto mostró una mezcla de productos. El hemiacetal deseado se identificó mediante un pico característico a 5,77 ppm (C4-H). De forma importante, no se observó sobreoxidación del ácido di-carboxílico o del correspondiente anhídrido. La presencia del hemiacetal se confirmó mediante GC-MS: m/z = 144.

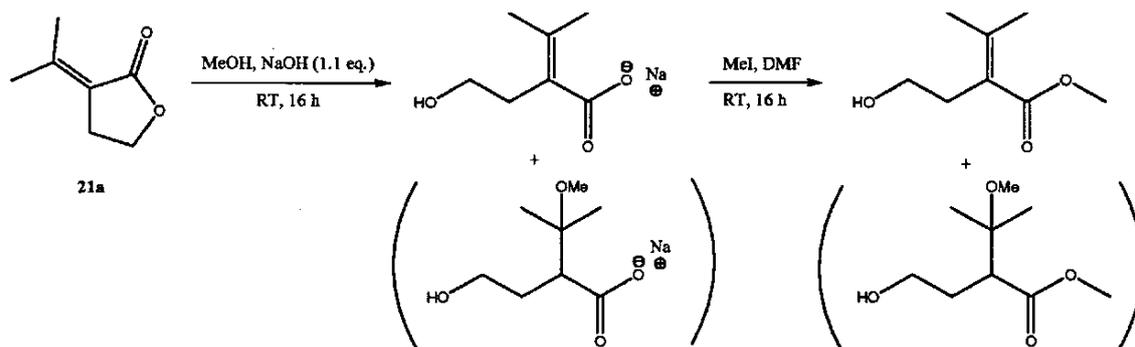
EJEMPLO PREPARATIVO 22



5 Se añadió TEMPO (1,8 mg, 12 μ moles, 2% en moles) a una suspensión de la sal sódica de 4-hidroxi-2-isopropilbutanoato (100 mg, 0,60 mmoles) en DCM (5,0 ml) a 0°C. Subsiguientemente, se añadió ácido triclorocianúrico (152 mg, 0,65 mmoles, 1,1 eq.), con lo que la suspensión se puso amarilla. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, y después se diluyó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar el anhídrido como el único producto.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0,99 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃), 2,30 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4,76 (dd, J = 5,4, 18,6 Hz, 1H, C2-H), 3,05 (m, 2H, C3-H₂) ppm.

EJEMPLO PREPARATIVO 23



10 Se disolvió lactona insaturada 21a (5,0 g, 40 mmoles) en metanol (50 ml), y se añadió NaOH (1,8 g, 44 mmoles, 1,1 eq.). La disolución resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y después se concentró a vacío para dar la sal de anillo abierto deseada como un sólido blanquecino. La RMN ¹H mostró que el compuesto deseado estaba contaminado con un subproducto (aproximadamente 20%), que se identificó como la sal representada en la ecuación formada por la adición 1,4 de metanol.

15 RMN ¹H de la sal deseada (CD₃OD, 300 MHz) δ = 1,70 (s, 3H, CH₃), 1,83 (s, 3H, CH₃), 2,49 (t, J = 6,6 Hz, 2H, C3-H₂), 3,63 (t, J = 6,6 Hz, 2H, C4-H₂) ppm.

RMN ¹H del subproducto (CD₃OD, 300 MHz) δ = 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,28 (s, 3H, CH₃), 2,49 (m, 2H, C3-H₂), 2,60 (dd, J = 3,0, 11,4 Hz, 1H, C2-H), 3,21 (s, 3H, CH₃O), 3,60 (t, 2H, C4-H₂) ppm.

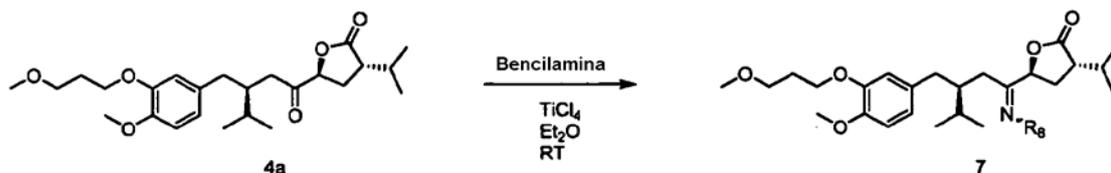
20 La mezcla de sales obtenida anteriormente (4:1 mol/mol, 720 mg, 4,2 mmoles) se disolvió en DMF (3,0 ml), y se añadió MeI (0,32 mmoles, 5,0 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se paralizó con agua, y la mezcla homogénea resultante se extrajo con cloroformo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La DMF residual se eliminó mediante co-evaporación con tolueno para dar una mezcla del éster deseado y del éster derivado del subproducto (4:1 mol/mol, 600 mg, 3,6 mmoles, 87%) como un aceite amarillo.

25 RMN ¹H del éster deseado (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,79 (s, 3H, CH₃), 1,93 (s, 3H, CH₃), 2,51 (t, J = 6,3 Hz, 2H, C3-H₂), 3,62 (m, 2H, C4-H₂), 3,67 (s, 3H, OCH₃) ppm.

RMN ¹H del éster del subproducto (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1,14 (s, 3H, CH₃), 1,16 (s, 3H, CH₃), 2,51 (m, 2H, C3-H₂), 2,74 (dd, J = 3,3, 10,5 Hz, 1H, C2-H), 3,14 (s, 3H, CH₃O), 3,60 (t, 2H, C4-H₂), 3,67 (s, 3H, C(O)OCH₃) ppm.

EJEMPLO 24

30 Preparación de un compuesto según la fórmula (7)



35 Se desgasificó con N₂ una disolución del compuesto según la fórmula (4a) con R₄ = 2-propilo (868 mg) y bencilamina (1,07 g) en éter dietílico (4,4 ml). A la disolución, se añadió lentamente una disolución 1 M de TiCl₄ en tolueno (1,1 ml) bajo agitación vigorosa. Tras agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción heterogénea se diluyó con éter dietílico (5,4 ml) y se filtró. La extracción del filtrado mediante NaOH 0,5 N (2 x 50 ml), el secado de la disolución sobre Na₂SO₄ anhidro, la filtración y la evaporación subsiguiente dieron la imina correspondiente, un compuesto según la fórmula (7) (R₈ = bencilo) con un rendimiento de 0,8 g.

GCMS: M/z: 524.

EJEMPLOS 25-27

Experimentos de hidrogenación del compuesto según la fórmula (7). Preparaciones de un compuesto según la fórmula (2)

5 Método A

El compuesto imínico según se obtuvo en el ejemplo 24 (0,052 g) se disolvió en un disolvente (5 ml). Se añadió $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0,0016 g), y se disolvió. Tras precondicionar la mezcla catalítica homogénea mediante 5 ciclos de N_2 (3 bares) y mediante 5 ciclos de H_2 (25 bares), la disolución se agitó durante 3 h a 50°C y 25 bares de H_2 .

Método B

- 10 Se preparó una disolución de bencilamina (0,021 g) en CH_2Cl_2 (5 ml). En una atmósfera de N_2 , se disolvió $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0,0034 g) en la disolución bencilamínica (1 ml), dando una disolución catalítica. La disolución catalítica (0,1 ml) se colocó en una vasija de reacción, y el CH_2Cl_2 se eliminó a vacío y el complejo que queda se disolvió subsiguientemente en 5 ml de una disolución metanólica 0,01 M del compuesto imínico según se obtuvo en el ejemplo 24. Tras precondicionar la mezcla de reacción metanólica mediante 5 ciclos de N_2 (3 bares) y mediante 5
- 15 ciclos de H_2 (25 bares), la disolución se agitó durante 3 h a 50°C y 25 bares de H_2 .

Resultados:

Exp.	Método	Disolvente	Producto (% de área)	
			(4S,5S)-2	(4S,5R)-2
25	A	Isopropanol	52	40
26	A	Acetato de etilo	53	28
27	B	Metanol	69	23

También se detectaron hasta aprox. 10% de los 4(R)-2-estereoisómeros indeseados.

EJEMPLO 28

Preparación de un compuesto según la fórmula (2) a partir del compuesto según la fórmula (4) - 2 etapas.

- 20 Una disolución de cetona (compuesto según la fórmula (4a) con $\text{R}_4 = 2\text{-propilo}$) (359 mg) y bencilamina (443 mg) en éter dietílico (2 ml) se desgasificó mediante N_2 . Después, (0,5 ml) de una disolución 1 M de TiCl_4 en tolueno se añadió lentamente a temperatura ambiente, y la mezcla heterogénea se dejó agitar durante 0,1 horas. La mezcla de reacción se diluyó subsiguientemente mediante éter dietílico (5 ml), seguido de filtración de los precipitados, y el residuo se lavó con 5 porciones de 1 ml de éter dietílico. Según el análisis mediante GC, la cetona se convirtió
- 25 completamente en la imina, y el exceso de bencilamina permanece en la disolución de éter dietílico. Debido a la evaporación del éter dietílico durante la etapa de filtración, el volumen total de la disolución imínica se ajustó con éter dietílico hasta una cantidad total de 10 ml.

- Para la hidrogenación, en una vasija se colocaron (2,5 ml) de la disolución en éter dietílico de la disolución imínica, y el éter dietílico se evaporó mediante una corriente de N_2 . El residuo se disolvió subsiguientemente en metanol (10 ml). Mientras tanto, se disolvió $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0,0024 g) en una disolución de una disolución 0,03 M de bencilamina en CH_2Cl_2 (1 ml), y se dejó reposar durante 0,25 h. Tras la eliminación del CH_2Cl_2 mediante una corriente de N_2 , el complejo que queda se disolvió en la disolución preparada previamente de la imina en metanol (10 ml), y subsiguientemente la mezcla de reacción se sometió a hidrogenación. Antes de la hidrogenación, la mezcla de
- 30 reacción se desgasificó mediante 5 ciclos de N_2 (3 bares) y mediante 5 ciclos de H_2 (25 bares), y la hidrogenación se
- 35 llevó a cabo durante 3 h a 50°C y 25 bares de H_2 .

- Después de la hidrogenación, la mezcla de reacción se filtró y se trató con HCl 1 N (1 ml) toda la noche. El metanol se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en isopropanol (10 ml), seguido de la eliminación de agua mediante destilación azeotrópica hasta sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de heptano y acetato de etilo, se filtró sobre SiO_2 , y el SiO_2 se lavó mediante la mezcla 1:1 de heptano/acetato de etilo (3 x 15 ml). Después, el SiO_2
- 40 se lavó mediante metanol, dando la disolución de sal de HCl en metanol. El metanol se destiló, y el residuo se disolvió en una mezcla de CH_2Cl_2 (2 ml) y trietilamina (0,2 ml), seguido de extracción con NaHCO_3 sat. (2 x 1 ml). El CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, seguido de la eliminación de CH_2Cl_2 mediante destilación. Según la GC, el producto se obtuvo con un 60% de área del 4(S),5(S)-estereoisómero ($\text{R}_8 = \text{bencilo}$).

EJEMPLO 29

Preparación de un compuesto según la fórmula (2) a partir del compuesto según la fórmula (4). Protocolo de aminación reductiva - 1 vasija.



- 5 Se colocó en una vasija de reacción, $[(S)\text{-tol-BINAP}]\text{RuCl}_2$ (DMF) $_x$ (10 mg), cetona según la fórmula (4a) (40 mg) y formiato de amonio (189 mg), y se disolvió en NH_3 7 N en metanol. La mezcla de reacción se desgasificó mediante N_2 , y se calentó a 85°C . Después de 2 horas, una muestra de la mezcla de reacción se analizó mediante GC, y se demostró la formación de producto (4S,5S)-2 ($\text{R}_8 = \text{H}$) en comparación con un patrón.

EJEMPLO 30

- 10 Preparación de un compuesto según la fórmula (2) a partir del compuesto según la fórmula (7) usando NaBH_4 como agente reductor.

Una muestra de la imina, obtenida como en el ejemplo 24, se disolvió en metanol, se trató con exceso de NaBH_4 durante 1 h, y se paralizó subsiguientemente mediante HCl 6 N. El metanol se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en agua. Tras basificar la capa acuosa hasta pH 11 con NaOH al 32% en agua, el producto se extrajo mediante CH_2Cl_2 . Según la GC, el producto se obtuvo con un 60% de área del 4(S),5(S)-estereoisómero del compuesto según la fórmula (2) con ($\text{R}_8 = \text{bencilo}$).

- 15

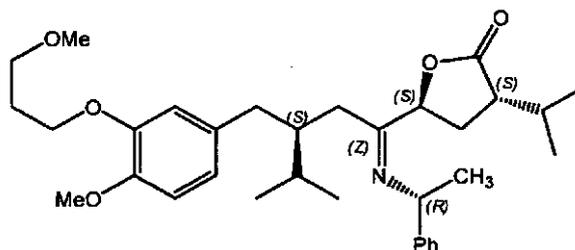
EJEMPLO 31

Racemización del centro 4-(S) de la cetona según la fórmula (4a)

- 20 Una disolución de (4S)-4a con $\text{R}_4 = 2\text{-propilo}$ (2,17 g) en isopropanol (20 ml) se agitó durante 2 h a 70°C en presencia de KHCO_3 (0,5 g). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el isopropanol se eliminó a vacío a 40°C , y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (20 ml). La extracción de la disolución de CH_2Cl_2 con agua (3 x 50 ml), el secado sobre Na_2SO_4 anhidro, la filtración y la evaporación del disolvente dio un aceite viscoso. El análisis mostró racemización total del centro estereogénico de 4-C, mientras que los otros estereocentros (2-(S) y 7-(S)) eran todavía ópticamente puros.

EJEMPLO 32

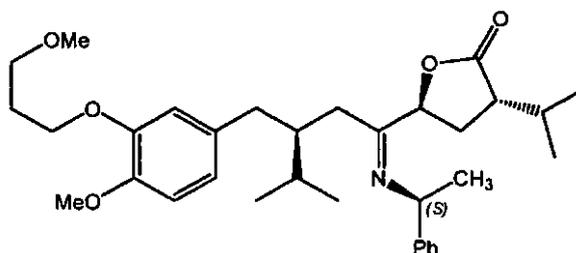
Preparación de un compuesto según la fórmula (7) usando (R)- α -metilbencilamina.



- 30 Una disolución de cetona 4a (178 mg) y (R)- α -metilbencilamina (264 μl) en éter (2 ml) se desgasificó mediante N_2 . A la disolución se añadió lentamente una disolución 1 M de TiCl_4 en tolueno (0,25 ml) bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas, se filtró, y el residuo se lavó extensamente con cantidades excesivas de éter. A fin de eliminar las cantidades residuales de α -metilbencilamina, la disolución etérea se extrajo con NaHCO_3 diluido (3 x 5 ml) y con agua (5 ml). La capa etérea se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró. El residuo se usó como tal en las reacciones subsiguientes.

EJEMPLO 33

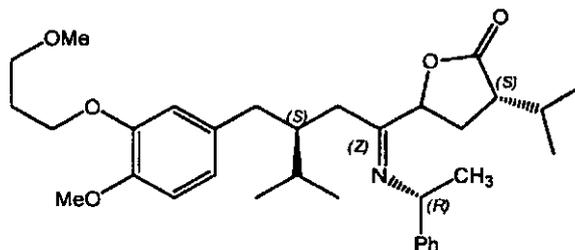
- 35 Preparación de un compuesto según la fórmula (7) usando (S)- α -metilbencilamina.



5 Una disolución de cetona 4a (178 mg) y (S)- α -metilbencilamina (264 μ l) en éter (2 ml) se desgasificó mediante N₂. A la disolución se añadió lentamente una disolución 1 M de TiCl₄ en tolueno (0,25 ml) bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas, se filtró, y el residuo se lavó de manera extensa con cantidades excesivas de éter. A fin de eliminar las cantidades residuales de α -metilbencilamina, la disolución etérea se extrajo con NaHCO₃ diluido (3 x 5 ml) y con agua (5 ml). La capa etérea se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. El residuo se usó como tal en las reacciones subsiguientes.

EJEMPLO 34

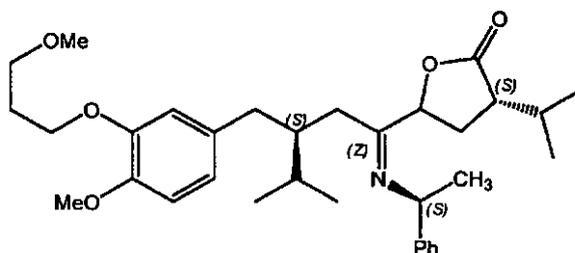
10 Preparación de un compuesto según la fórmula (7) usando (R)- α -metilbencilamina y la cetona de fórmula 4a, siendo el centro de 4-C racémico.



15 Una disolución de cetona 4a (178 mg) y (R)- α -metilbencilamina (264 μ l) en éter (2 ml) se desgasificó mediante N₂. A la disolución se añadió lentamente una disolución 1 M de TiCl₄ en tolueno (0,25 ml) bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas, se filtró, y el residuo se lavó de manera extensa con cantidades excesivas de éter. A fin de eliminar las cantidades residuales de α -metilbencilamina, la disolución etérea se extrajo con NaHCO₃ diluido (3 x 5 ml) y con agua (5 ml). La capa etérea se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. El residuo se usó como tal en las reacciones subsiguientes.

EJEMPLO 35

20 Preparación de un compuesto según la fórmula (7) usando (S)- α -metilbencilamina y la cetona de fórmula 4a, siendo el centro de 4-C racémico.



25 Una disolución de cetona 4a (178 mg) y (S)- α -metilbencilamina (264 μ l) en éter (2 ml) se desgasificó mediante N₂. A la disolución se añadió lentamente una disolución 1 M de TiCl₄ en tolueno (0,25 ml) bajo agitación vigorosa. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas, se filtró, y el residuo se lavó de manera extensa con cantidades excesivas de éter. A fin de eliminar las cantidades residuales de α -metilbencilamina, la disolución etérea se extrajo con NaHCO₃ diluido (3 x 5 ml) y con agua (5 ml). La capa etérea se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. El residuo se usó como tal en las reacciones subsiguientes.

EJEMPLOS 36 - 39

30 Reducción de las iminas de los ejemplos 32-35 usando NaBH₄ e hidrogenolisis subsiguiente (preparación de compuesto según la fórmula 2 con R₈ = H)

Se añadió metanol (5 ml) al residuo del ejemplo 32, 33, 34, y 35. En cada vasija, se añadió NaBH₄ (40 mg) y, después de la conversión completa, las mezclas de reacciones se paralizaron con HCl 1 N (1 ml), los disolventes se eliminaron a vacío, y se añadió agua (2 ml) al residuo, En presencia de de CH₂Cl₂ (2 ml), el pH se ajustó hasta 13 con NaOH al 32% bajo agitación vigorosa y enfriamiento. El CH₂Cl₂ se separó, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 ml). Las capas de CH₂Cl₂ combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y el CH₂Cl₂ se eliminó.

Hidrogenolisis

Para este fin, se disolvieron en metanol (5 ml) 45 mg de las aminas obtenidas anteriormente. La mezcla de reacción se trató mediante 5 ciclos de N₂ (3 bares) y 5 ciclos de H₂ (25 bares) en presencia de 10% de Pd húmedo/C (80 mg). La hidrogenolisis se llevó a cabo subsiguientemente a 50°C y 25 bares de H₂ durante 2 horas. Análisis de las mezclas de reacción mediante GC; véase tabla a continuación.

Ejemplo	Imina	Producto (% de área)		
		(4S,5S)-2	(4S,5R)-2	(4R)-2
36	Ejemplo 32	14	80	6,5
37	Ejemplo 33	75	12	13
38	Ejemplo 34	15	39	46
39	Ejemplo 35	46	7	46

EJEMPLOS 40 - 43

Síntesis de compuestos según la fórmula 2 (R₈ = α-metilbencilo) preparando la imina del compuesto 4a y α-metilbencilamina, y reducción subsiguiente usando diferentes hidruros.

A una disolución de (4S)-4 (2,17 g) en THF (8 ml) se añadió respectivamente α-metilbencilamina (1,45 g) y Ti(OⁱPr)₄ (2,98 g), y la mezcla se dejó agitar toda la noche. Una fracción de la disolución obtenida (1,37 g) se colocó en un vial de 5 ml, se desgasificó mediante N₂, y subsiguientemente se introdujo 1 eq. de la fuente de hidruro. La mezcla se dejó agitar durante 40 horas a temperatura ambiente. Para el análisis mediante HPLC, se preparó una muestra mediante hidrólisis de la mezcla de reacción (0,2 ml) en HCl 1 N (0,3 ml). La extracción se llevó a cabo mediante una mezcla de CH₂Cl₂ (1 ml) y trietilamina (0,1 ml) en presencia de una cantidad adicional de agua (1 ml). La capa de CH₂Cl₂ se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y los volátiles se eliminaron dando un residuo que contiene el producto. El residuo obtenido se disolvió en el eluyente de HPLC, y la disolución se sometió a análisis mediante HPLC; véase la tabla a continuación.

Ej.	[H]	Producto	Producto (% de área)		
			(4S,5S)	(4S,5R)	(4R)
40	2M LiBH ₄ en THF	2 (R ₈ = (R)-α-metilbencilo)	82	12	6
41	NaCNBH ₃	2 (R ₈ = (R)-α-metilbencilo)	73	25	2
42	NBu ₄ BH ₄	2 (R ₈ = (S)-α-metilbencilo)	72	21	7
43	BH ₃	2 (R ₈ = (R)-α-metilbencilo)	22	72	5

EJEMPLO 44 - 47

Síntesis de compuestos según la fórmula 2 (R₈ = (R)-α-metilbencilo) preparando la imina del compuesto 4a y (R)-α-metilbencilamina, e hidrogenación subsiguiente usando Pt/C en diferentes disolventes.

Se añadió lentamente (R)-α-metilbencilamina (0,66 g) y Ti(OⁱPr)₄ (2,99 g) a una disolución de (4S)-4 (2,17 g) en THF seco (6,4 ml), y la mezcla se dejó agitar durante 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una disolución de agua (1 ml) en THF (50 ml) y, tras agitar durante 1 noche, los sólidos se filtraron. Después se eliminó el THF a vacío a 30°C, y el residuo se disolvió inmediatamente en EtOAc (35 ml), seguido de destilación azeotrópica de agua dando el producto bruto con un rendimiento de 2,48 g. El producto bruto se disolvió en MTBE (10 ml), y la disolución obtenida se usó como tal en reacciones de hidrogenación.

- 5 Para las hidrogenaciones, la disolución de sustrato en MTBE (1,25 ml) se evaporó hasta sequedad y se disolvió en un disolvente (5 ml). A la disolución de sustrato obtenida se añadió Pt al 5%/C húmedo (140 mg), y la mezcla se preparó para hidrogenación mediante 5 ciclos de N₂ (3 bares) y 5 ciclos de H₂ (25 bares). Las hidrogenaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y 25 bares de H₂ durante 24 horas. Según la GC, se logró la conversión completa del derivado de imina. Las relaciones estereoméricas de producto 2 (R₈ = (R)- α -metilbencilamina) se determinaron mediante HPLC; véase la tabla a continuación.

Ejemplo	Disolvente	Producto 2 (R ₈ = (R)- α -metilbencilo) (% de área)		
		(4S,5S)	(4S,5R)	(4R)
44	THF	26	61	12
45	IPA	20	66	13
46	MTBE	22	66	12
47	EtOAc	32	55	13

EJEMPLO 48 y 49

- 10 Síntesis de compuestos según la fórmula 2 (R₈ = (R)- α -metilbencilo) preparando la imina del compuesto 4a y (R)- α -metilbencilamina, e hidrogenación subsiguiente usando Pt/C en diferentes disolventes.

Se añadieron lentamente (R)- α -metilbencilamina (1,21 g) y Ti(OⁱPr)₄ (5,98 g) a una disolución de (4S)-4 (4,34 g) en THF seco (16 ml), y la mezcla se dejó agitar durante 40 horas a temperatura ambiente.

- 15 Para la hidrogenación, se colocó la disolución del derivado de imina en THF (1 ml) en una vasija de reacción y, tras eliminar del disolvente, el residuo se disolvió en un disolvente (5 ml), después se añadió Pt/C húmedo (140 mg), y la mezcla se preparó para hidrogenación mediante 5 ciclos de N₂ (3 bares) y 5 ciclos de H₂ (25 bares). Las hidrogenaciones se llevaron a cabo a 50°C y 25 bares de H₂ toda la noche. Según la GC, se logró la conversión completa del derivado de imina. Las relaciones estereoméricas del compuesto según la fórmula 2 (R₈ = (R)- α -metilbencilamina) se determinaron mediante HPLC; véase la tabla a continuación

Ejemplo	Disolvente	Producto 2 (R ₈ = (R)- α -metilbencilamina) (% de área)		
		(4S,5S)	(4S,5R)	(4R)
48	MeOH	25	61	15
49	IPA	24	61	15

20 EJEMPLO 50 y 51

Síntesis de compuestos según la fórmula 2 (R₈ = H) preparando la imina del compuesto 4a y α -metilbencilamina, e hidrogenación subsiguiente usando Pd/C.

- 25 Una disolución de cetona (4S)-4 (1,09 g), la α -metilbencilamina (363 mg) y trietilamina (1,01 g) en éter (12 ml) se desgasificó mediante N₂. Después, se añadió lentamente TiCl₄ 1 M en tolueno (1,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se dejó agitar durante 3 horas. De la mezcla de reacción obtenida, se diluyeron 1,2 ml mediante éter (2 ml) y se extrajo con una disolución de NaHCO₃ en agua (3 x 1 ml), la capa etérea se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el éter se eliminó. El residuo obtenido se disolvió en metanol, y la disolución obtenida se preparó para hidrogenación mediante 5 ciclos de N₂ (3 bares) y 5 ciclos de H₂ (25 bares). La hidrogenación se llevó a cabo en presencia de Pd al 10% húmedo/C (80 mg) a 50°C y 25 bares de H₂ durante 2 horas. Tras la hidrogenación, una muestra se filtró, y las relaciones estereoméricas del compuesto según la fórmula 2 (R₈ = H) se determinaron mediante análisis por GC; véase la tabla a continuación.
- 30

Ejemplo	amina	Producto 2 (R ₈ = H) (% de área)		
		(4S,5S)	(4S,5R)	(4R)
50	(R)- α -Metilbencilamina	95	5	
51	(S)- α -Metilbencilamina	63	32	5

EJEMPLO 52

Síntesis del compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = H$) preparando la imina del compuesto 4a y (R)- α -metilbencilamina, e hidrogenación subsiguiente usando Pd/C en isopropanol.

5 Una disolución de cetona (4S)-4 (434 mg) en THF (1,6 ml) se desgasificó mediante N_2 . Después, se añadió lentamente (R)- α -metilbencilamina (308 μ l) y $Ti(O^iPr)_4$ (0,63 ml), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 24 horas.

10 El producto imínico se aisló por medio de cromatografía en columna. Para este fin, se cargó una columna con SiO_2 y heptano (10 ml). En la fase de heptano transparente, se disolvió 1 ml de la mezcla de reacción y se eluyó encima de la SiO_2 . La elución se continuó mediante una mezcla de EtOAc/heptano, y se recogieron 3 fracciones de 10 ml. La fracción 1 y 2 se combinaron, y se filtraron cantidades residuales de TiO_2 , seguido de la eliminación del disolvente a vacío a 30°C. El residuo (0,14 g) se disolvió en isopropanol y, según el análisis mediante GC, la disolución estaba libre de (R)- α -metilbencilamina.

15 Para la hidrogenación, se colocaron en una vasija de reacción 5 ml de la disolución isopropanólica, y se acondicionaron mediante 5 ciclos de N_2 (3 bares) y 5 ciclos de H_2 (25 bares). La hidrogenación se llevó a cabo en presencia de Pd al 5% seco/C (20 mg) a 50°C y 25 bares de H_2 durante 20 horas, dando el compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = H$) en relaciones estereoméricas de (4S,5S)-2 (74% de área), (4S,5R)-2 (6% de área), (4R)-2 (20% de área) según el análisis mediante GC.

EJEMPLO 53

20 Síntesis del compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = H$) preparando la imina del compuesto 4a y (R)- α -metilbencilamina, e hidrogenación subsiguiente usando Pd/C en MTBE.

25 Se añadieron lentamente (R)- α -metilbencilamina (1,30 g) y $Ti(O^iPr)_4$ (5,98 g) a una disolución de cetona (4S)-4 (4,34 g) en THF seco (13 ml), y la mezcla se dejó agitar durante 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una disolución agitada vigorosamente de agua (2 ml) y trietilamina (305 mg) en THF (100 ml) y, después de 0,75 horas, la mezcla de reacción se filtró. Los volátiles se eliminaron a vacío a 30°C, y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (85 ml), seguido de destilación azeotrópica de cantidades residuales de agua a presión reducida a 30°C. El residuo obtenido se disolvió en MTBE (20 ml).

30 Para la hidrogenación, la disolución de MTBE (1 ml) se colocó en una vasija de reacción, y se eliminó el MTBE. El residuo obtenido se disolvió en THF (5 ml), seguido de la adición de Pd al 5% seco/C (200 mg). Tras acondicionar la disolución mediante 5 ciclos de N_2 (3 bares) y 5 ciclos de H_2 (25 bares), la mezcla de reacción se sometió a hidrogenación toda la noche a 50°C y 25 bares de H_2 , dando el compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = H$) en relaciones estereoméricas de (4S,5S)-2 (72% de área), (4S,5R)-2 (9,7% de área), (4R)-2 (18,5% de área) según el análisis mediante HPLC.

EJEMPLO 54

35 Síntesis del compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = H$) preparando la imina del compuesto 4a y (R)- α -metilbencilamina, e hidrogenación subsiguiente usando Pd/C en THF.

Disolución madre del compuesto imínico: Una disolución del compuesto imínico se preparó mediante adición lenta de (R)- α -metilbencilamina (3,63 g) y $Ti(O^iPr)_4$ (9,38 g) a una disolución de (4S)-4 (13,02 g) en THF seco (50 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente y se monitorizó mediante análisis por GC hasta la conversión completa.

40 Se trataron 1,18 g de esta disolución imínica con agua (20,6 mg) durante 0,25 h a 50°C, y el precipitado se retiró mediante filtración a temperatura ambiente. La disolución transparente de THF se diluyó mediante THF hasta un volumen total de 5 ml y, tras añadir Pd al 5% seco/C (200 mg), se acondicionó para la hidrogenación mediante 5 ciclos de N_2 (3 bares) y 5 ciclos de H_2 (25 bares). La mezcla se sometió a hidrogenación a 50°C y 25 bares de H_2 hasta la conversión completa del material de partida, dando el compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = H$) en relaciones estereoméricas de (4S,5S)-2 (78% de área), (4S,5R)-2 (9,5% de área), (4R)-2 A (11,9% de área) según el análisis mediante HPLC.

EJEMPLO 55

Síntesis del compuesto según la fórmula 2 preparando la imina del compuesto 4a y (R)- α -metilbencilamina, e hidrogenación subsiguiente usando Pd/C y LiH como aditivo.

50 Se colocaron 1,18 g de la disolución imínica del ejemplo 54 en una vasija de reacción, y se diluyó con THF anhidro (3,3 g) en una atmósfera de N_2 . Después, se añadió LiH (8 mg) y Pd al 5% seco/C (200 mg) y, tras acondicionar mediante 5 ciclos de N_2 (3 bares) y 5 ciclos de H_2 (25 bares), la mezcla se sometió a hidrogenación a 50°C y 25 bares de H_2 durante 20 horas dando, según la GC, una mezcla del compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = H$) (23% de

área) y del compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = (R)\text{-}\alpha\text{-metilbencilamina}$) (49% de área). Según la HPLC, la pureza óptica del compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = H$) fue la siguiente: (4S,5S) (90% de área), (4S,5R) (4,8% de área), (4R) (5,5% de área).

EJEMPLO 56

- 5 Síntesis del compuesto según la fórmula 2 preparando la imina del compuesto 4a y (R)- α -metilbencilamina, e hidrogenación subsiguiente usando $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$.

Se colocaron 11,8 g de la disolución imínica del ejemplo 54 en una vasija de reacción, y se diluyeron con THF anhidro (33 g) y se calentó hasta 50°C. A la disolución caliente obtenida se añadió agua (200 μl), y la mezcla se agitó durante 0,25 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, seguido de filtración del precipitado formado. De la disolución transparente obtenida, se colocaron 4,5 g en una vasija de reacción que contenía $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20 % seco/C (75 mg). La mezcla de reacción se desgasificó mediante 5 ciclos de N_2 (3 bares) y 5 ciclos de H_2 (25 bares), y la hidrogenación se llevó a cabo a 50°C y 25 bares de H_2 durante 38 horas, dando la conversión completa según la GC. Según la HPLC, el compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = H$) se obtuvo en relaciones estereoméricas de (4S,5S)-2 (53% de área), (4S,5R)-2 (22% de área), (4R)-2 (24% de área).

15 EJEMPLO 57

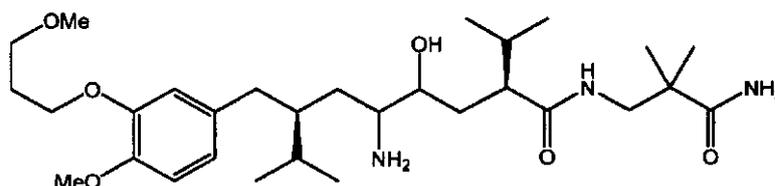
Síntesis a gran escala del compuesto según la fórmula 2 preparando la imina del compuesto 4a y (R)- α -metilbencilamina, e hidrogenación subsiguiente usando Pd/C .

Se colocaron 23,7 g de la disolución imínica del ejemplo 54 en una vasija de reacción y se diluyeron con THF (52 g), y se calentó hasta 50°C. A la disolución caliente obtenida se añadió NaHCO_3 sat. (400 μl), y la mezcla se agitó durante 0,25 horas. A la mezcla heterogénea se añadió respectivamente Na_2SO_4 anhidro (10 g) y carbón activo (6,9 g) bajo agitación vigorosa. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, seguido de filtración de la mezcla de reacción bajo N_2 , y la torta húmeda se lavó mediante THF (4 x 8 ml). La disolución transparente obtenida se colocó en el autoclave que contenía Pd al 5% seco/C (4 g). El autoclave se desgasificó mediante 5 ciclos de N_2 (3 bares) y 5 ciclos de H_2 (25 bares), y la hidrogenación se llevó a cabo a 50°C y 25 bares de H_2 durante 15 horas, dando la conversión completa según la GC.

El producto se aisló mediante filtración del catalizador y subsiguiente eliminación del disolvente a presión reducida. El residuo se trató con HCl 1 N (20 ml) y con agua (50 ml), y la capa acuosa se extrajo mediante heptano (3 x 50 ml). La capa acuosa se separó y el pH se aumentó hasta 13 mediante adición de NaOH al 32% (~3 g) en presencia de MTBE (40 ml), bajo agitación vigorosa. La capa de MTBE se separó, seguido de una extracción adicional de la capa acuosa restante con MTBE (40 ml). Las capas de MTBE combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el MTBE se evaporó, dando el compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = H$) en relaciones estereoméricas de (4S,5S)-2 (82% de área), (4S,5R)-2 (8,3% de área) y (4R)-2 (10,2% de área) según la GC.

EJEMPLO 58

- 35 Preparación del compuesto según la fórmula 13 con $X = \text{NHR}_5$, obtenido haciendo reaccionar un compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = H$) con 3-amino-2,2-dimetilpropanamida.



Un matraz de fondo redondo se cargó con compuesto según la fórmula 2 ($R_8 = H$) (8,8 g), 3-amino-2,2-dimetilpropanamida (7,08 g) y trietilamina (3,50 g), y la mezcla viscosa se agitó a reflujo en presencia de MTBE a fin de obtener una mezcla homogénea. Bajo calentamiento lento hasta 65°C, el MTBE se eliminó mediante destilación, y el residuo que queda se dejó agitar durante 20 horas a 65°C en presencia de 2-hidroxipiridina (1,94 g). A la conversión completa del compuesto según la fórmula 2, la mezcla de reacción se disolvió en MTBE (71 ml), y la capa de MTBE se extrajo mediante NaCl al 5% en agua (2 x 71 ml). Las capas acuosas combinadas se lavaron mediante MTBE (3 X 71 ml), y las capas de MTBE combinadas (total de 4 fracciones) se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y el MTBE se evaporó a vacío dando 10,29 g del producto bruto. El producto bruto se disolvió en MTBE (71 ml), seguido de extracción con HCl 1 N (15 ml) y con agua (2 x 15 ml). Las capas acuosas combinadas se lavaron con MTBE (71 ml), y las capas de MTBE combinadas se lavaron con agua (2 x 14 ml). Bajo enfriamiento y agitación vigorosa, el pH de las capas acuosas combinadas se ajustó hasta pH 11 mediante NaOH al 32% en presencia de MTBE (71 ml), el MTBE se separó, y la capa acuosa básica que quedó se lavó con MTBE (5 x 71 ml). Las capas de MTBE combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y la eliminación del MTBE a vacío

proporcionó el compuesto según la fórmula 13 con relaciones estereoméricas de (4S,5S)-13 (71% de área) y otros estereoisómeros de 13 (29% de área) según HPLC.

EJEMPLO 59

5 Purificación del compuesto según la fórmula 13, obtenido en el ejemplo 58, mediante cristalización con ácido fumárico.

Una disolución del compuesto según la fórmula 13, según se obtuvo en el ejemplo 58 (1,48 g), y ácido fumárico (155,4 mg) en EtOH (15 ml) se calentaron hasta 40°C, y subsiguientemente el etanol se eliminó mediante destilación a presión reducida hasta un peso total de 3,21 g. La disolución etanólica concentrada se disolvió en CH₃CN (37 ml) a 37°C. La disolución se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente y se sembró mediante unos pocos cristales de sal de fumarato de aliskiren, y la mezcla se dejó agitar durante 19 horas. La sal de fumarato de aliskiren precipitada se filtró y se secó, dando el producto.

Según la RMN ¹H, el compuesto es puro excepto por una traza de acetonitrilo que queda; véase la Figura 1.

La pureza de todo (S) de la sal de fumarato de aliskiren (2,8 g) obtenida como tal fue 93% de área según HPLC.

EJEMPLO 60

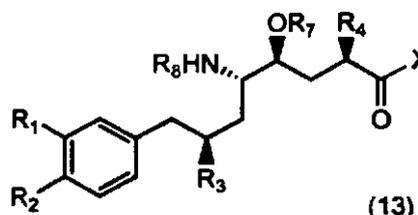
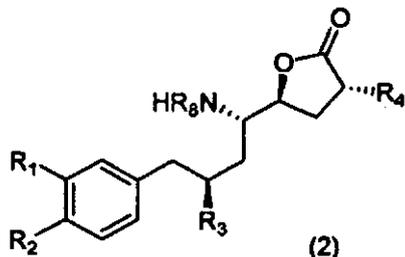
15 Purificación del compuesto según la fórmula 13, obtenido en el ejemplo 59, mediante doble recrystalización

La sal de fumarato del producto **7** que contiene acetonitrilo (2,8 g), obtenida de la primera cristalización, se disolvió en etanol (40 ml), y la cantidad total se redujo hasta 5,8 g mediante destilación parcial de etanol. La disolución etanólica concentrada se disolvió en CH₃CN (80 ml). La disolución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente, y se sembró mediante unos pocos cristales de sal de fumarato de aliskiren, y la mezcla se dejó agitar durante 19 horas. La sal de fumarato de aliskiren precipitada se filtró y se secó, dando el producto con un rendimiento de 2,4 g con una pureza estereomérica de 98,2% de sal de fumarato de (4S,5S)-aliskiren (98,2% de área).

La sal de fumarato de aliskiren aislada se redisolvió en etanol, y el etanol se destiló parcialmente hasta una cantidad total del residuo de 5,0 g. El residuo obtenido se disolvió en CH₃CN (80 ml) y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A temperatura ambiente, la disolución se sembró mediante unos pocos cristales de sal de fumarato de aliskiren, y la mezcla se dejó agitar durante 5 horas. La sal de fumarato de aliskiren precipitada se filtró y se secó, dando el producto con un rendimiento de 2,2 g con una pureza estereomérica de (4S,5S)-7 (98,8% de área), según HPLC. A partir del producto aislado, se registró un espectro de RMN ¹H; véase la Figura 2.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula (13) o su forma de anillo cerrado según la fórmula (2), o una mezcla de los mismos,



5 en las que R_1 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, halogenoalquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -alcoxi de C_{1-6} , y alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} ;

seleccionándose R_2 del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, alquilo de C_{1-4} , o alcoxi de C_{1-4} ;

R_1 y R_2 pueden estar enlazados juntos para formar una estructura anular;

siendo R_3 y R_4 , cada uno independientemente, alquilo de C_{3-6} ramificado;

10 X representa NHR_5 o OR_6 , en los que

R_5 es cicloalquilo de C_{1-12} , alquilo de C_{1-12} , hidroxialquilo de C_{1-12} , alcoxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcanoiloxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , aminoalquilo de C_{1-12} , alquilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , dialquilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , alcanoilamino de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6} , $HO-(O)C$ -alquilo de C_{1-12} , alquil $C_{1-6}-O-(O)C$ -alquilo de C_{1-6} , $H_2N-C(O)$ -alquilo de C_{1-12} , alquil $C_{1-6}-HN-C(O)$ -alquilo de C_{1-6} , (alquil C_{1-6}) $_2-N-C(O)$ -alquilo de C_{1-6} ; heterociclilo de C_{1-12} saturado, insaturado o parcialmente saturado, enlazado vía un átomo de carbono, y heterociclilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo de C_{1-6} , trifluorometilo, nitro, amino, *N*-mono- o *N,N*-di-amino alquilado de C_{1-6} , alcanoil de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , alcoxi de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} -carbonilamino, alquil C_{0-6} -carbonilamino, alquil C_{1-6} -carboniloxi, arilo de C_{1-12} , *N*-mono- o *N,N*-di-carbamilo alquilado de C_{1-6} , carboxilo opcionalmente esterificado, ciano, halógeno, halo-alcoxi de C_{1-6} , halo-alquilo de C_{1-6} , heteroarilo de C_{1-12} , heterociclilo de C_{1-6} saturado, insaturado o parcialmente saturado, hidroxilo, nitro; y R_6 representa H, o alquilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquilarilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido, o arilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido;

R_7 representa H, o es un grupo protector de O;

y en la que dos cualesquiera de R_7 , R_8 , o X están opcionalmente enlazados juntos para formar una estructura anular;

25 R_8 representa H; alquilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquilarilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido, o arilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido; $C(O)$ -alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido; $C(O)O$ -alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido; $C(O)NH$ -alquilo de C_{1-6} ; o $C(O)N$ (alquilo de C_{1-6}) $_2$ opcionalmente sustituido; o R_8 representa

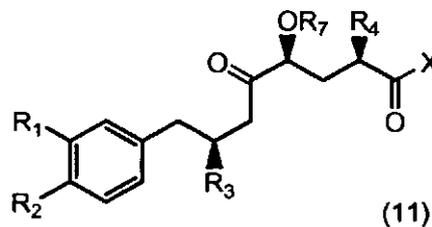
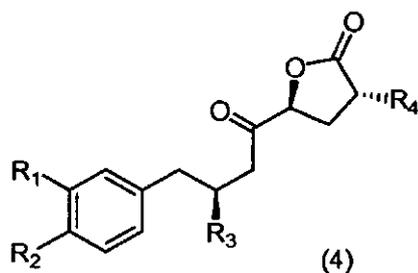
- NHR_9 ;

- $S(O)_2R_9$; SOR_9 ; $S(O)_3R_9$; $S(O)_2N(R_9)$;

- $P(O)(R_9)_2$;

30 o R_8 representa $(R_9)_2Y$, siendo Y un anión tal como acetato, o halógeno; y en los que cada grupo R_9 representa individualmente H, alquilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquilarilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido, o arilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido, que comprende las siguientes etapas,

a) hacer reaccionar un compuesto según la fórmula (11), o su forma de anillo cerrado según la fórmula (4), o mezclas de los mismos,

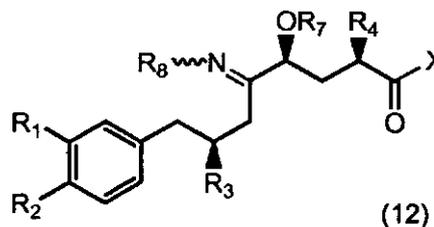
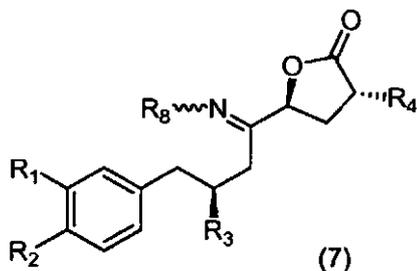


en las que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , y X son, cada uno, como se describen anteriormente para las fórmulas (2) y (13), con un compuesto según la fórmula (5)



5 en la que R_8 es como se describe anteriormente para las fórmulas (2) y (13)

reacción la cual da como resultado un compuesto según la fórmula (7) o un compuesto según la fórmula (12), o una mezcla de los mismos,



en las que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 y X son, cada uno, como se describen anteriormente para las fórmulas (2) y (13),

10 b) hacer reaccionar posteriormente el compuesto según la fórmula (7) o (12), o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor, y opcionalmente en presencia de un catalizador, y opcionalmente en presencia de uno o más aditivos,

reacción la cual da como resultado la formación del compuesto según la fórmula (2) o fórmula (13), o una mezcla de los mismos

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que los compuestos según la fórmula (7) o (12) no se aíslan de la mezcla de reacción antes de llevar a cabo la etapa b).

3. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la etapa b) se lleva a cabo en presencia de un catalizador, y en el que dicho catalizador es un catalizador a base de metal de transición.

20 4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende hacer reaccionar el compuesto según la fórmula (11), o su forma de anillo cerrado según la fórmula (4), o una mezcla de los mismos, con un compuesto según la fórmula (5), en presencia de un agente reductor y un catalizador.

25 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que el agente reductor se selecciona del grupo de hidrógeno molecular o un compuesto dador de hidrógeno; y en el que, cuando se usa el hidrógeno molecular, se usa en presencia de un catalizador de metal de transición, y, cuando se usa un compuesto dador de hidrógeno, se usa opcionalmente en presencia de un catalizador.

6. Un procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, en el que dicho catalizador es una enzima, preferiblemente una aminotransferasa.

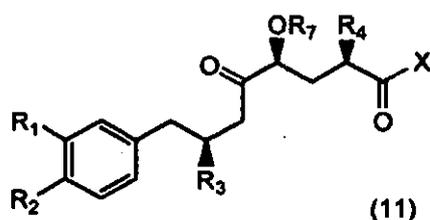
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en el que el compuesto según la fórmula (5) es también el agente reductor.

30 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que X en el compuesto según la fórmula (11), y también en los compuestos resultantes según la fórmula (12), si se forman, y el compuesto según la fórmula (13), respectivamente, representa OR_6 , y en el que R_6 es como se describe en la reivindicación 1.

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que X en el compuesto según la fórmula (11), y también en los compuestos resultantes según la fórmula (12), si se forman, y el compuesto según la fórmula (13), respectivamente, representa NHR_5 , y en el que R_5 es como se describe en la reivindicación 1.

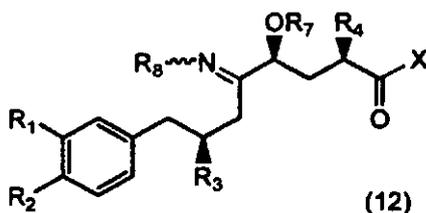
10. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la fórmula (13), o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X representa NHR_5 , en el que el procedimiento comprende un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y en el que R_5 es como se describe en la reivindicación 1.

11. Un compuesto según la fórmula (11)



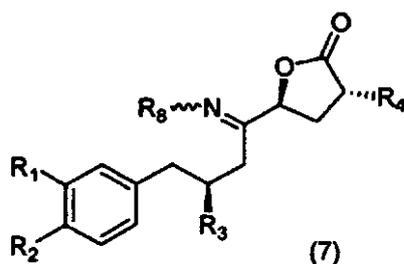
10 en la que todos los grupos R se definen como en la reivindicación 1, y en la que X se selecciona del grupo de OR_6 y NHR_5 , y en los que R_6 y R_5 son como se describen en la reivindicación 1.

12. Un compuesto según la fórmula (12)



en la que todos los grupos R se definen como en la reivindicación 1, y en la que X se selecciona del grupo de OR_6 y NHR_5 , y en los que R_6 y R_5 son como se describen en la reivindicación 1.

15 13. Un compuesto según la fórmula (7)



20 en la que R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 , se definen como en la reivindicación 1, y en la que R_8 representa H; alquilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquilarilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido, o arilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido; $\text{C}(\text{O})$ -alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido; $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido; $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido; o $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})_2$ opcionalmente sustituido; o R_8 representa

$-\text{NHR}_9$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$; SOR_9 ; $\text{S}(\text{O})_3\text{R}_9$; $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_9)$;

$-\text{P}(\text{O})(\text{R}_9)_2$;

25 o R_8 representa $(\text{R}_9)_2\text{Y}$, siendo Y un anión tal como acetato, o halógeno; y en los que cada R_9 representa independientemente H, alquilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido, alquilarilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido, o arilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el compuesto según la fórmula (2) se hace reaccionar adicionalmente con 3-amino-2,2-dimetilpropanamida para obtener un compuesto según la fórmula (13), con $\text{X}=\text{NHR}_5$, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y 14, en el que el compuesto según la fórmula (2) o (13) se hace reaccionar adicionalmente para obtener 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]-octanamida o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5

Figura 1/2

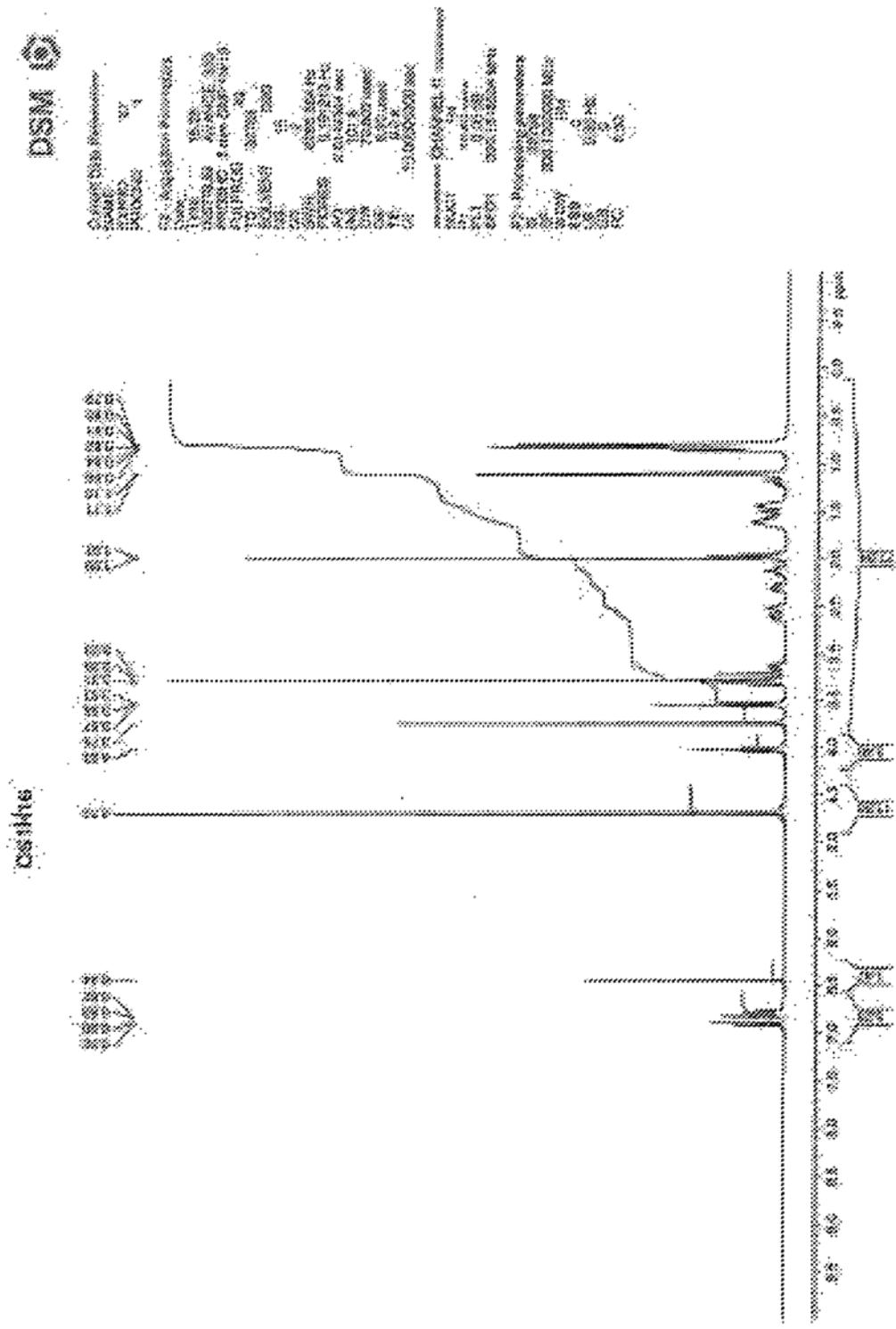


Figura 2/2

