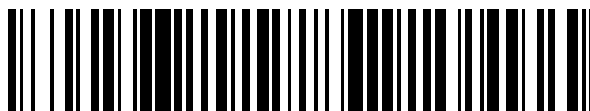


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 098**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 207/26 (2006.01)

C07D 307/32 (2006.01)

C07F 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2006 E 06828821 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 1948643**

54 Título: **Derivados de 3-alkuil-5-(4-alkuil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-pirrolidin-2-ona como productos intermedios en la síntesis de inhibidores de renina**

30 Prioridad:

17.10.2005 GB 0521083

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

28.10.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**SEDELMEIER, GOTTFRIED;
GRIMLER, DOMINIQUE y
ACEMOGLU, MURAT**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 427 098 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

Derivados de 3-alquil-5-(4-alquil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-pirrolidin-2-ona como productos intermedios en la síntesis de inhibidores de renina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de lactama-lactona C-8 novedosos. Además, la presente invención proporciona métodos para la preparación de estos compuestos de lactama-lactona C-8.

10 Estos compuestos de lactama-lactona C-8 son más específicamente los compuestos de 5-(5-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-pirrolidin-2-ona según la fórmula (II), como se muestra a continuación. Tales compuestos son productos intermedios clave en la preparación de inhibidores de renina, en particular derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamida, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Por tanto, la presente invención también se refiere a productos intermedios útiles en la preparación de estos inhibidores de renina, así como a métodos para la preparación de estos inhibidores de renina y sus productos intermedios.

Antecedentes de la invención

15 La renina pasa desde los riñones a la sangre, en donde efectúa la escisión del angiotensinógeno, liberando el decapeptido angiotensina I, que se escinde después en los pulmones, los riñones y otros órganos para formar el octapeptido angiotensina II. El octapeptido aumenta la tensión arterial, tanto directamente mediante vasoconstricción arterial, como indirectamente mediante la liberación desde las glándulas suprarrenales de la hormona de retención de ión sodio aldosterona, acompañada por un aumento en el volumen del fluido extracelular, aumento que puede atribuirse a la acción de la angiotensina II. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina conducen a una
20 reducción en la formación de angiotensina I, y por consiguiente, se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es una causa directa del efecto hipotensivo de los inhibidores de renina.

25 Con compuestos tales como (con el nombre INN) el alisquireno ((2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2-metil-propil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-8-metilnonanamida), se ha desarrollado un nuevo anti-hipertensivo que interfiere con el sistema de renina-angiotensina al principio de la biosíntesis de angiotensina II.

Debido a que el compuesto comprende 4 átomos de carbono quirales, la síntesis del compuesto enantioméricamente puro es muy necesaria. Por tanto, son bienvenidas las rutas enmendadas de síntesis que permitan tener una síntesis más conveniente de este sofisticado tipo de moléculas.

30 Tales derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamida, son cualquiera de aquéllos que tengan una actividad inhibidora de renina, y por consiguiente, que tengan utilidad farmacéutica, e incluyen, por ejemplo, los que se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 5,559,111. Hasta la fecha, en la bibliografía se describen diferentes métodos de preparación de los derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamida.

35 En el documento EP-A-0678,503, se describen δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanocarboxamidas, que muestran propiedades inhibidoras de renina, y podrían utilizarse como agentes anti-hipertensivos en preparaciones farmacéuticas.

40 En el documento WO 02/02508, se describe un procedimiento de fabricación de múltiples etapas para obtener las δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanocarboxamidas, en el que el producto intermedio central es un ácido 2,7-dialquil-8-aril-4-octénico o un éster de ácido 2,7-dialquil-8-aril-4-octénico. El doble enlace de este producto intermedio se halogena de manera simultánea en la posición 4/5, y se hidroxila en la posición 4 por medio de (bajo) condiciones de halo-lactonización. La halolactona se convierte en una hidroxilactona y después el grupo hidroxilo se convierte en un grupo saliente, el grupo saliente se sustituye por azida, la lactona se amida y después la azida se convierte en el grupo amina.

45 Procedimientos adicionales para la preparación de productos intermedios para fabricar las δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanocarboxamidas se describen en el documento WO02/092828, relacionado con la preparación de los ésteres 2-alquil-5-halo-pent-4-en-carboxílicos, en el documento WO 2001/009079 relacionado con la preparación de ácidos 2-alquil-5-halo-pent-4-en-carboxílicos, en el documento WO 02/08172 relacionado con la preparación de 2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamidas, en el documento WO 02/02500 relacionado con ácidos 2-alquil-3-fenil-propiónicos, y en el documento WO02/024878 relacionado con 2-alquil-3-fenil-propanoles.

En el documento EP-A-1215201, se da a conocer una ruta alternativa para obtener las δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanocarboxamidas. En el documento GB-A-0511686,8, se da a conocer aún una ruta alternativa para obtener las

δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanocarboxamidas usando un producto intermedio de pirrolidina.

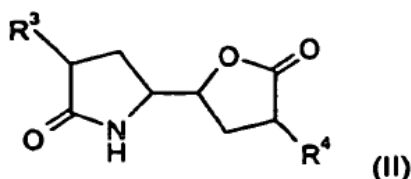
Aunque los procedimientos existentes pueden conducir a los inhibidores de renina deseados, en particular los derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamida, existe una necesidad de proporcionar una ruta sintética alternativa de estos derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamida, para asegurar su fabricación de una manera simple y eficiente.

Sumario de la invención

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los inhibidores de renina, en particular los derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoilamida, pueden obtenerse en una alta pureza diastereomérica y enantiomérica y de una manera económica, usando un compuesto de lactama-lactona C-8 novedoso, en particular un compuesto de 5-(5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-pirrolidin-2-ona, como material de partida. En particular, se encontró que, usando un compuesto de lactama-lactona C-8, en particular un compuesto de 5-(5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-pirrolidin-2-ona, como un bloque de construcción quiral, e introduciendo el resto aromático orgánico al final de la síntesis, el procedimiento es más económico que los procedimientos de la técnica anterior en los que se introduce el resto aromático orgánico en el andamiaje en las primeras etapas de las secuencias de síntesis. Además, la utilización de un compuesto de lactama-lactona C-8 bloquea y conserva convenientemente la estereoquímica, y por tanto, simplifica el método de preparación de tales tipos sofisticados de moléculas.

Descripción detallada de la invención

Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II)



en la que

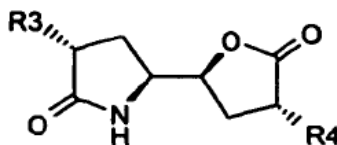
R^3 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-8} ; y

R^4 es alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-8} , fenil o naftilalquilo C_{1-4} , cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OH, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , halógeno y/o con trifluorometilo; o una sal del mismo.

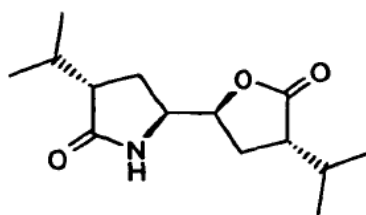
En una realización preferida, R^3 es alquilo C_{1-7} , preferiblemente alquilo C_{3-6} ramificado, más preferiblemente isopropilo.

En una realización preferida, R^4 es alquilo C_{1-7} , preferiblemente alquilo C_{3-6} ramificado, más preferiblemente isopropilo.

Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (II) tiene la siguiente estereoquímica:



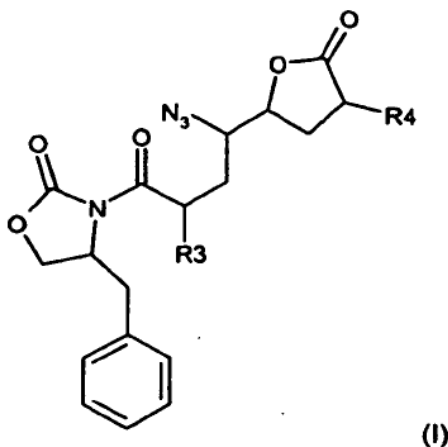
Lo más preferiblemente, el compuesto de fórmula (II) tiene la siguiente estructura:



Un compuesto de fórmula (II) puede usarse, entre otros, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, preferiblemente inhibidores de renina, tales como alisquireno, especialmente tal como se describe a continuación.

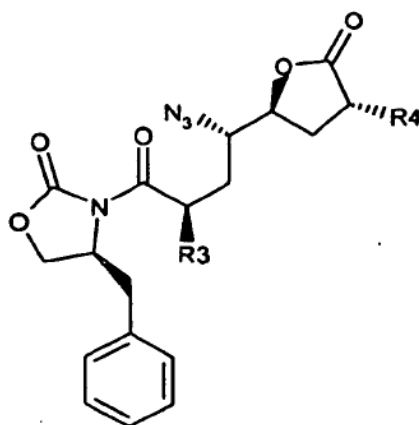
5 Los presentes inventores han encontrado métodos convenientes de preparación del producto intermedio clave de fórmula (II) tal como se describirá con detalle a continuación. Cualquiera de las etapas de reacción, o bien solas o bien en una combinación adecuada, puede emplearse para producir el compuesto de fórmula (II). Además, cualquiera de las siguientes etapas de reacción, solas o en una combinación adecuada, puede emplearse en la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno.

10 Por tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula (II), tal como se describió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento someter un compuesto de fórmula (I)



en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, a hidrogenación para convertir el resto azida en una amina y para efectuar el cierre del anillo de lactama. Esta etapa de procedimiento como tal, también forma una realización de la invención.

15 Las realizaciones preferidas para R^3 y R^4 pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (II). Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (I) tiene la siguiente estereoquímica:

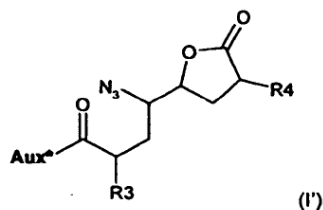


Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante métodos bien conocidos en la técnica, en particular siguiendo los procedimientos para preparar el compuesto III en el documento EP-A-0,678,514, en particular tal como

se da a conocer en los ejemplos de realización, especialmente el ejemplo 2, en particular usando la conversión 2.c1.

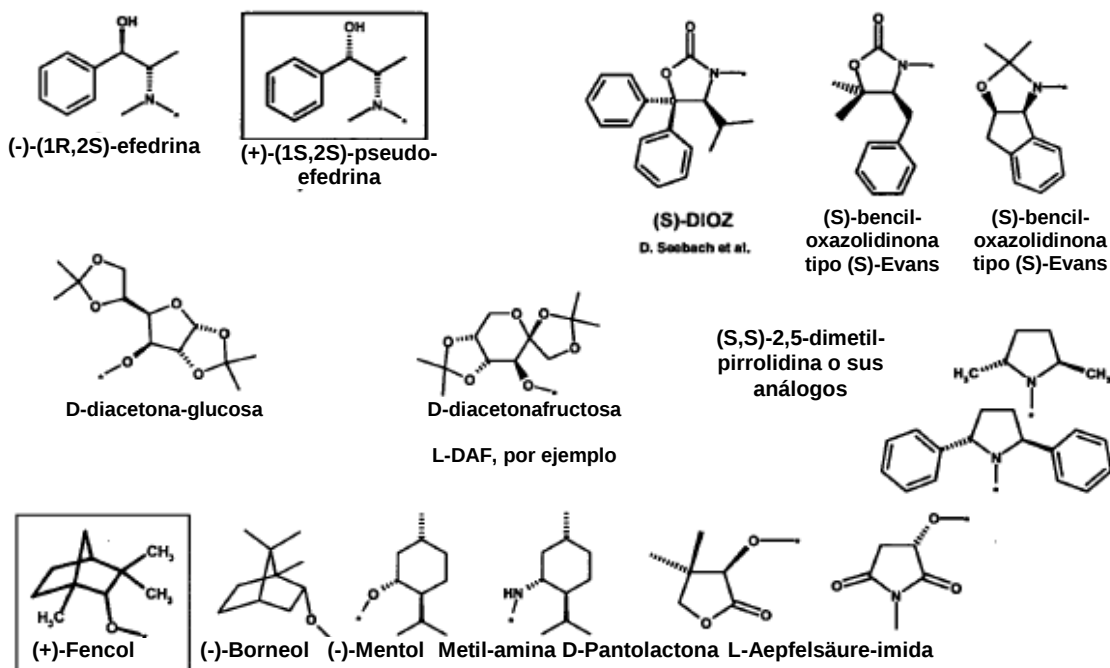
Alternativamente, un compuesto de fórmula (II) se puede preparar usando un auxiliar diferente del empleado en el compuesto de fórmula (I).

Por tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula (II) tal como se describió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento someter un compuesto de fórmula (I')



en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), y Aux* es un auxiliar que puede formar un éster o una amida con la funcionalidad carbonilo, o una sal del mismo, a hidrogenación, para convertir el resto azida en una amina y para efectuar el cierre del anillo de lactama. Esta etapa de procedimiento, como tal, también forma una realización de la invención.

Los ejemplos preferidos de Aux* incluyen compuestos de efedrina, análogos de oxazolidinona, análogos de metil-pirrolidona, análogos de carbohidrato y aminas o alcoholes cíclicos. Los ejemplos típicos incluyen aquéllos descritos a continuación, así como los análogos de los mismos, en particular los análogos de oxazolidinona, tales como el auxiliar de Evans o en términos más generales los análogos de oxazolidinona α -sustituidos quirales. La bibliografía para preparar estos auxiliares se menciona a continuación para más detalles. Aparte del auxiliar de Evans usado en el compuesto de fórmula (I), se prefieren los auxiliares de tipo efedrina y los auxiliares de tipo alcohol cíclico, tales como (+)-fencol.

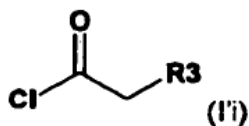


Bibliografía:

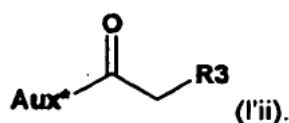
- 1) K. Tadano *et. al.*, *Synlett*. 2004, (12), 2006.
- 2) Y. Shi *et. al.*, *Synthesis*, 2000, (14), 1979.
- 3) O. Piva *et. al.*, *Tetrahedron: Asymm.*: 16, 1513 (2005)

4) H. J. Kim *et. al.*, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4115 (2005).

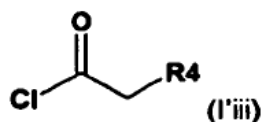
El compuesto de fórmula (I') puede prepararse siguiendo el procedimiento experimental ilustrado en el documento EP-A-0,678,514 para el auxiliar de Evans. Por tanto, un cloruro de ácido adecuado, representado por la fórmula (I'), tal como el cloruro de 3-metil-butirilo:



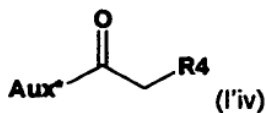
en la que R^3 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, se hace reaccionar con el respectivo Aux^*-H , en el que Aux^* es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I'), en presencia de una base adecuada, para obtener un compuesto de fórmula (I'ii)



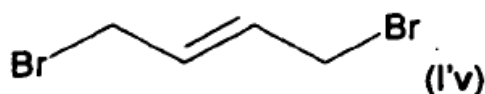
De manera similar, la reacción puede llevarse a cabo con un cloruro de ácido de fórmula (I'iii)



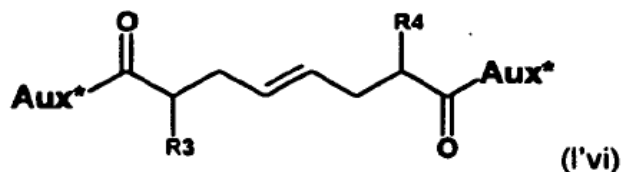
en la que R^4 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, y el respectivo Aux^*-H , en donde Aux^* es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I'), en presencia de una base adecuada, para obtener un compuesto de fórmula (I'iv)



Los compuestos de fórmula (I'ii) y (I'iv), a su vez, se hacen reaccionar con (E)-1,4-dibromo-but-2-eno de fórmula (I'v)



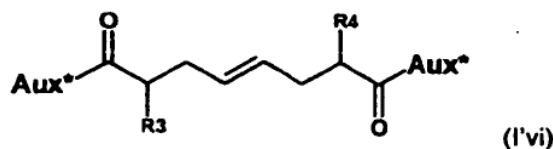
en presencia de una base fuerte para proporcionar un compuesto de fórmula (I'vi)



en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), y Aux^* es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I'), o una sal del mismo.

Si R^3 y R^4 son idénticos, es decir, $R^3=R^4$, se aprecia que se hacen reaccionar 2 o más equivalentes de un compuesto de fórmula (I'ii) con el (E)-1,4-dibromo-but-2-eno de fórmula (I'v).

Por tanto, un compuesto de fórmula (I'vi)



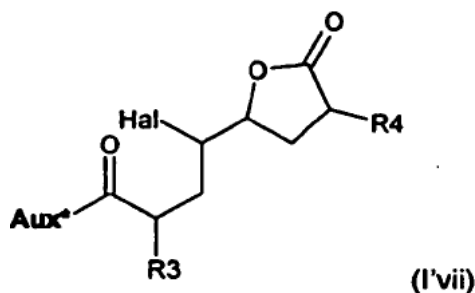
en la que

R³ es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈; y

- 5 R⁴ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, fenil o naftilalquilo C₁₋₄, cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OH, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, halógeno y/o con trifluorometilo; y

- 10 Aux* es un auxiliar que puede formar un éster o una amida con la funcionalidad carbonilo; o una sal del mismo, es un producto intermedio valioso del procedimiento de preparación de los inhibidores de renina, tales como alisquireno, de manera eficiente. Por tanto, tales compuestos, así como el método para obtener el compuesto (II) usando este producto intermedio (I'vi), también forman una realización de la invención.

El compuesto de fórmula (I'vi) se hace reaccionar adicionalmente con un agente de halogenación, tal como NCS, NBS, NIS (todos N-halo-succinimidas), Br₂ o bromohidantoína, usando condiciones de reacción de halolactonización, para formar un compuesto de fórmula (I'vii)



- 15 en la que R³ y R⁴ son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), Aux* es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I'), y Hal es un halógeno, o una sal del mismo.

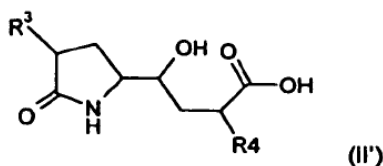
- 20 La funcionalidad de halógeno del compuesto de fórmula (I'vii), se convierte entonces en una azida mediante inversión usando una fuente de N₃⁻, para obtener el compuesto de fórmula (I'). Los ejemplos de la fuente de N₃⁻ incluyen reactivos convencionales, tales como LiN₃, NaN₃, KN₃, MeN₃, azidas de alquilamonio del tipo (alquil)₄NN₃ o (alquil)₃NHN₃, o, por ejemplo, azidas de tetraalquilguanidinio o azidas organometálicas. La reacción avanza en condiciones bien conocidas en la técnica, tales como en una mezcla de disolventes homogénea o bifásica, o en líquidos iónicos o mezclas de un líquido iónico. Preferiblemente, la reacción tiene lugar a temperaturas en el intervalo de 0 a 120°C, tales como de 20 a 100°C, preferiblemente de 50 a 80°C.

- 25 La reacción para convertir el resto azida del compuesto de fórmula (I) o (I') en una amina y para efectuar el cierre del anillo de lactama, tiene lugar preferiblemente en condiciones de modo que se mantengan las otras funcionalidades de la molécula intactas. La hidrogenación normalmente tiene lugar en presencia de un catalizador seleccionado de un catalizador heterogéneo o de un catalizador homogéneo, tal como un catalizador de Wilkinson, preferiblemente un catalizador heterogéneo. Los ejemplos del catalizador incluyen níquel Raney, paladio/C, Pd(OH)₂ (catalizador de Perlman), boruro de níquel, metal de platino u óxido de metal de platino, rodio, rutenio y óxido de zinc, más preferiblemente paladio/C, metal de platino u óxido de metal de platino, más preferiblemente paladio/C. El catalizador se utiliza preferiblemente en una cantidad del 1 al 20%, más preferiblemente del 5 al 10%. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o elevada, tal como a una presión de 2-10 bares, por ejemplo a 5 bares, más preferiblemente la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica. La hidrogenación tiene lugar preferiblemente en un disolvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno. También son adecuados los disolventes próticos, tales como alcohol, por ejemplo etanol o metanol o acetato de etilo. Estos disolventes pueden usarse en presencia de agua. El tiempo de reacción y la temperatura se eligen de modo que se complete la reacción en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios no deseados. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo desde 0°C hasta reflujo, preferiblemente de 0°C a 60°C, tal como de 0 a 40°C, más preferiblemente a 15-30°C,

tal como a temperatura ambiente, durante de 10 min. a 12 h, preferiblemente de 20 min. a 6 h, lo más preferiblemente de 30 min. a 4 h, tal como de 1 a 3 h o de 6 a 12 h.

Durante la hidrogenación del compuesto (I) o (I'), se separan cantidades estequiométricas del auxiliar protonado Aux⁺-H, tal como la oxazolidinona, es decir, el auxiliar quiral (por ejemplo, el reactivo (S) de Evans). Debido a que tanto el compuesto (II) como el auxiliar, tal como el auxiliar de Evans, son ambos cristalinos y tienen propiedades similares, se prefiere separar ambos compuestos y al mismo tiempo reciclar el costoso auxiliar mediante una técnica de separación simple (cristalización o extracción). Se encontró que, mediante la saponificación del anillo de lactona de la lactama-lactona (II), es posible una transferencia en la fase acuosa debido a la apertura del anillo de lactona, mientras que la oxazolidinona (o el auxiliar en general) permanece en la fase orgánica. Mediante una separación de fases simple, seguida por acidificación de la fase de agua, es posible una re-lactonización, que permite el aislamiento del compuesto (II) puro. La saponificación se logra preferiblemente mediante el tratamiento con bases, tales como bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente bases inorgánicas. Los ejemplos incluyen LiOH o NaOH. La saponificación se lleva a cabo normalmente en un disolvente adecuado. Los ejemplos incluyen sistemas acuosos o mezclas de disolventes acuosos/orgánicos, e incluso disolventes orgánicos tales como alcoholes o tolueno, mediante los cuales se prefieren las mezclas de alcohol/agua, tales como las soluciones etanólicas/acuosas. Tras la separación de fases, normalmente se acidifica la fase acuosa para protonar la sal de γ -hidroxi-ácido, y para obtener el γ -hidroxi-ácido en la forma libre. Los ácidos típicos adecuados para la acidificación se eligen de modo que sean más fuertes que el γ -hidroxi-ácido, pero que mantengan las otras funcionalidades de la molécula intactas. Los ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido tartárico o ácidos similares, o ácidos inorgánicos diluidos tal como HCl diluido. El ácido libre volverá a formar la lactona (II), preferiblemente calentando la mezcla, por ejemplo, de 30 a 80°C, más preferiblemente de 40 a 60°C, tal como a 50°C.

Por tanto, un compuesto de fórmula (II')



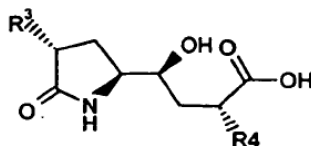
en la que

R³ es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈; y

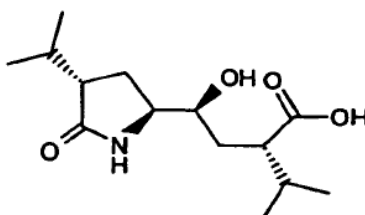
R⁴ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, fenil o naftilalquilo C₁₋₄, cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OH, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, halógeno y/o con trifluorometilo; o una sal del mismo,

es un producto intermedio valioso del procedimiento para preparar inhibidores de renina, tales como alisquireno, de manera eficiente. Por tanto, estos compuestos, así como el método de obtención del compuesto (II) usando este producto intermedio (II'), también forman una realización de la invención.

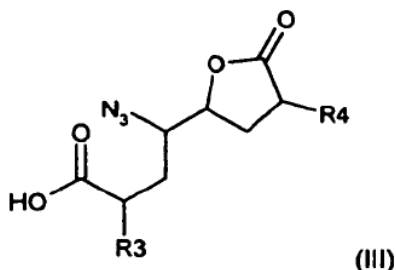
Las realizaciones preferidas del compuesto (II), también se prefieren para el compuesto (II'). En particular, se prefiere la siguiente estereoquímica:



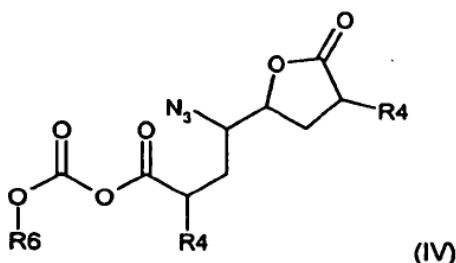
Preferiblemente, el compuesto tiene la siguiente fórmula:



Como un enfoque alternativo para obtener el compuesto de fórmula (II), la presente invención se refiere, en otro aspecto, a un método para preparar un compuesto de fórmula (II), tal como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento someter un compuesto de fórmula (III)



- 5 en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, a conversión en un anhídrido de fórmula (IV)

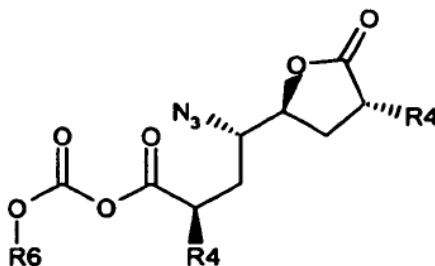


- 10 en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), y R^6 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-8} , o una sal del mismo; para activar el resto ácido, seguido por hidrogenación para convertir el resto azida en una amina y para efectuar el cierre del anillo de lactama. Esta etapa del procedimiento, como tal, así como el compuesto de fórmula (IV), también forma una realización de la invención.

Las realizaciones preferidas para R^3 y R^4 pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (II).

En una realización preferida, R^6 es alquilo C_{1-7} , más preferiblemente alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificado, y lo más preferiblemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo.

- 15 Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (IV) tiene la siguiente estereoquímica:



- 20 Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse mediante métodos bien conocidos en la técnica, en particular a partir de los compuestos de fórmula (I), tal como se definieron anteriormente, siguiendo los procedimientos para preparar estos compuestos en el documento EP-A-0,678,514, en particular tal como se da a conocer en los ejemplos de realización, especialmente en el ejemplo 3. De manera análoga, los compuestos de fórmula (I') pueden convertirse en los compuestos de fórmula (II) siguiendo estos procedimientos.

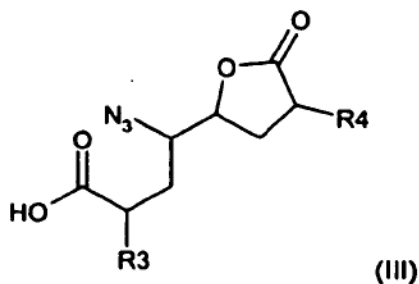
Ambas conversiones pueden llevarse a cabo como etapas separadas aislando el anhídrido de fórmula (IV), o llevándolas a cabo como una síntesis en un solo recipiente sin aislamiento. Preferiblemente, la mezcla de reacción obtenida tras la formación del anhídrido de fórmula (IV) se somete directamente a hidrogenación.

- 25 La reacción del compuesto de fórmula (III) para formar el anhídrido mixto de fórmula (IV) para activar el resto ácido,

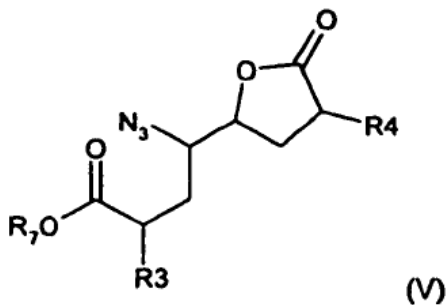
tiene lugar preferiblemente en condiciones para mantener las otras funcionalidades de la molécula intactas. El anhídrido se introduce normalmente usando un ácido activado, tal como un cloruro de ácido R^6 -CO-Cl. Se prefiere añadir el ácido activado durante un período de tiempo determinado. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas o ácidas, más preferiblemente en condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente bases orgánicas, más preferiblemente una base de nitrógeno, y aún más preferiblemente una base de nitrógeno terciario. Los ejemplos de la base de nitrógeno terciario incluyen trimetilamina, DBU, trietilamina y diisopropiletilamina. La reacción puede llevarse a cabo en cualquier disolvente adecuado, preferiblemente un disolvente aprótico, tal como éter, en particular THF y TBME, un disolvente aromático o halogenado, más preferiblemente THF o tolueno. El tiempo de reacción y la temperatura se eligen de modo que se completa la reacción en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios no deseados. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo de -20°C hasta reflujo, preferiblemente de -10 a 40°C , más preferiblemente de 0 a 30°C , tal como de 0 a 10°C , durante de 1 min. a 12 h, preferiblemente de 10 min. a 4 h, lo más preferiblemente de 15 min. a 2 h, tal como de 30 min. a 1 h. Se hace referencia a los procedimientos convencionales bien conocidos por el experto en la materia, y tal como se describe, por ejemplo, en Houben-Weyl, vol. E5/2 (1985), págs. 934-1183, Houben-Weyl, volu. E5/1 (1985), págs. 193-773, y Houben-Weyl, vol. 8 (1952), págs. 359-680.

La reacción del compuesto de fórmula (IV) para convertir el resto azida en una amina y para efectuar el cierre del anillo de lactama, tiene lugar preferiblemente en condiciones de modo que se mantengan las otras funcionalidades de la molécula intactas. La hidrogenación tiene lugar normalmente en presencia de un catalizador seleccionado de un catalizador heterogéneo o de un catalizador homogéneo, tal como un catalizador de Wilkinson, preferiblemente un catalizador heterogéneo. Los ejemplos del catalizador incluyen níquel Raney, paladio/C, $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (catalizador de Perlman), boruro de níquel, metal de platino u óxido de metal de platino, rodio, rutenio y óxido de zinc, más preferiblemente paladio/C, metal de platino u óxido de metal de platino, los más preferiblemente paladio/C. El catalizador se usa preferiblemente en una cantidad del 1 al 20%, más preferiblemente del 5 al 10%. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o elevada, tal como a una presión de 2-10 bares, por ejemplo de 5 bares, más preferiblemente la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica. La hidrogenación tiene lugar preferiblemente en un disolvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno. El tiempo de reacción y la temperatura se eligen para de modo que se complete la reacción en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios no deseados. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo de 0°C a reflujo, preferiblemente de 0 a 40°C , más preferiblemente de 15 a 30°C , tal como a temperatura ambiente, durante de 30 min. a 48 h, preferiblemente de 2 h a 36 h, lo más preferiblemente de 12 min. a 24 h, tal como de 17 a 23 h.

Todavía como un enfoque alternativo para obtener el compuesto de fórmula (II), la presente invención se refiere en otro aspecto a un método para preparar un compuesto de fórmula (II), tal como se definió anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento someter un compuesto de fórmula (III)



en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, a una conversión en un éster de fórmula (V)

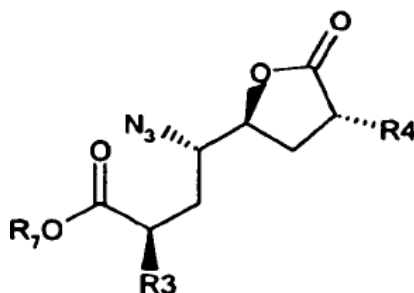


en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), y R^7 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_3-8 , o una sal del mismo; seguido por hidrogenación para convertir el resto azida en una amina y para efectuar el cierre del anillo de lactama. Esta etapa del procedimiento como tal, así como el compuesto de fórmula (V), también forma una realización de la invención.

- 5 Las realizaciones preferidas para R^3 y R^4 pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (II).

En una realización preferida, R^7 es alquilo C_{1-7} , más preferiblemente alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificado, lo más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo o isobutilo.

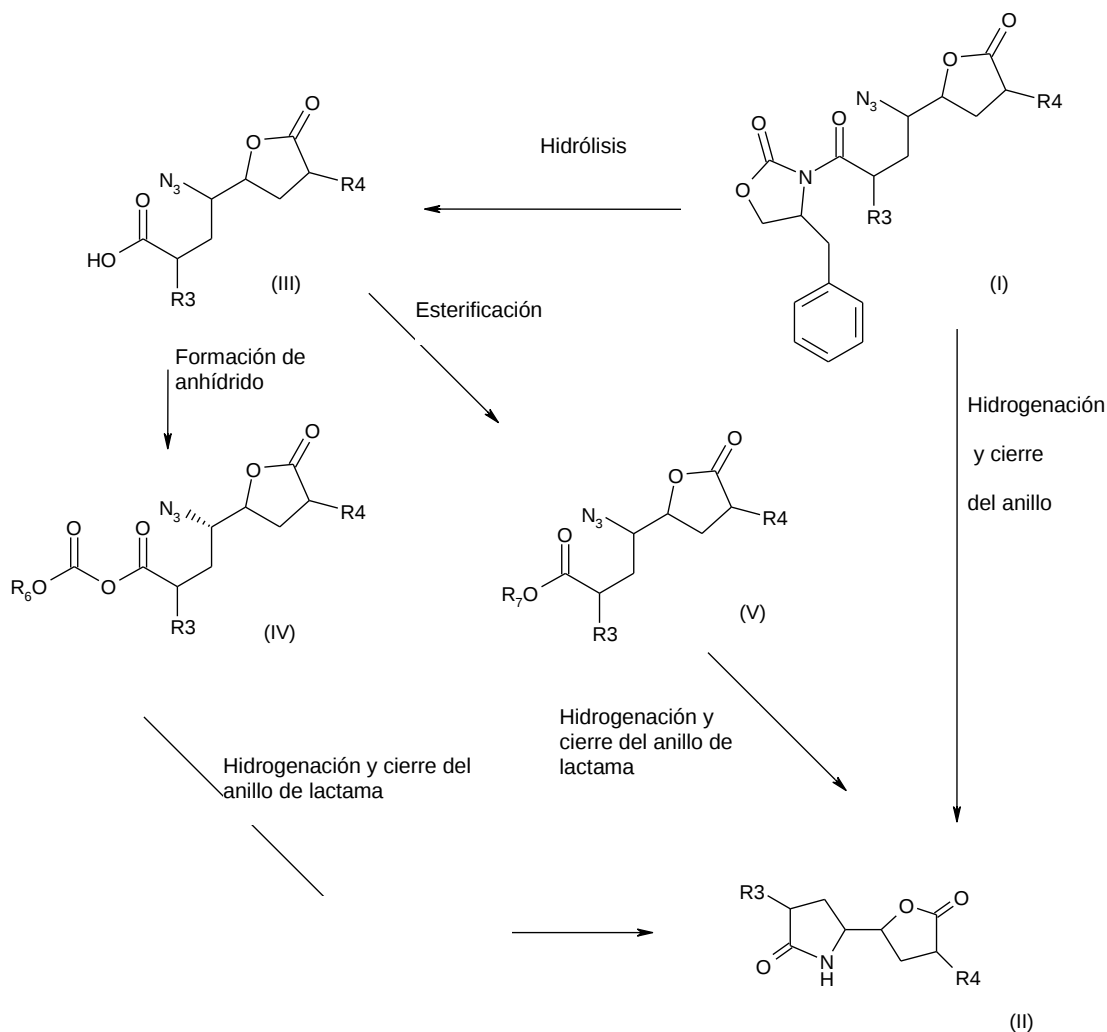
Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (V) tiene la siguiente estereoquímica:



- 10 Los compuestos de fórmula (III), que se usan como materiales de partida para esta conversión, pueden obtenerse tal como se describió anteriormente.

Ambas conversiones pueden llevarse a cabo como etapas separadas aislando el éster de fórmula (V), o llevándolas a cabo como una síntesis en un solo recipiente sin aislamiento. Preferiblemente, la mezcla de reacción obtenida después de la formación del éster de fórmula (V) se somete directamente a hidrogenación.

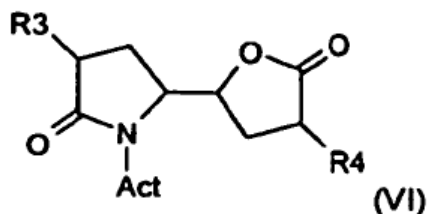
- 15 La reacción del compuesto de fórmula (III) para formar el éster de fórmula (V), tiene lugar preferiblemente en condiciones de modo que se mantengan las otras funcionalidades de la molécula intactas. El éster se introduce normalmente convirtiendo el ácido (III) en un ácido activado, tal como un cloruro de ácido, con un reactivo adecuado, tal como $SOCl_2$. Alternativamente, el éster puede introducirse de una manera rápida y eficiente mediante el empleo de un R^7 -triazeno adecuado como el donador de alquilo, con el desprendimiento concomitante de nitrógeno. Los
 20 ejemplos del triazeno incluyen los aril-triazenos, tales como 3-metil-1-(p-tolil)-triazeno. La reacción puede llevarse a cabo preferiblemente en condiciones neutras. La reacción puede llevarse a cabo en cualquier disolvente adecuado, preferiblemente un disolvente aprótico, tal como éter, tal como THF o TBME, un disolvente aromático o halogenado, más preferiblemente THF, cloruro de metileno o tolueno. El tiempo de reacción y la temperatura se eligen de modo que se complete la reacción en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios no deseados.
 25 Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo a de $0^\circ C$ a reflujo, preferiblemente de 10 a $40^\circ C$, más preferiblemente de $15-30^\circ C$, tal como a temperatura ambiente, durante de 1 min. a 12 h, preferiblemente de 10 min. a 6 h, lo más preferiblemente de 30 min. a 4 h, tal como de 2 a 3 h, o hasta que se haya detenido todo el desprendimiento de nitrógeno. Varios procedimientos diferentes para la elaboración de ésteres a partir de ácido carboxílico se describen, por ejemplo, en: Organicum, Wiley-VCH, Ed. 20, (1999) pág. 442.
 30 La reacción del compuesto de fórmula (V) para convertir el resto azida en una amina y para efectuar el cierre del anillo de lactama, tiene lugar preferiblemente en condiciones de modo que se mantengan las otras funcionalidades de la molécula intactas. La hidrogenación tiene lugar normalmente en presencia de un catalizador seleccionado de un catalizador heterogéneo o de un catalizador homogéneo, tal como catalizador de Wilkinson, preferiblemente un catalizador heterogéneo. Los ejemplos del catalizador incluyen níquel Raney, paladio/C, $Pd(OH)_2$ (catalizador de
 35 Perlman), boruro de níquel, metal de platino u óxido de metal de platino, rodio, rutenio y óxido de zinc, más preferiblemente paladio/C, metal de platino u óxido de metal de platino, lo más preferiblemente paladio/C. El catalizador se usa preferiblemente en una cantidad del 1 al 20%, más preferiblemente del 5 al 10%. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o elevada, tal como a una presión de 2 a 10 bares, por ejemplo de 5 bares, más preferiblemente la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica. La hidrogenación tiene lugar
 40 preferiblemente en un disolvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno. El tiempo de reacción y la temperatura se eligen de modo que se complete la reacción en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios no deseados. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo a de $0^\circ C$ a reflujo, preferiblemente de 0 a $40^\circ C$, más preferiblemente de $15-30^\circ C$, tal como a temperatura ambiente, durante de 30 min. a 48 h, preferiblemente de 2 h a 36 h, lo más preferiblemente de 12 min. a 24 h, tal como de 17 a 23 h.
 45 Los diferentes enfoques para obtener el compuesto de fórmula (II) se resumen a continuación en el esquema 1.



Esquema 1: Rutas para obtener la lactama-lactona C-8 de fórmula (II)

5 El esquema 1 ejemplifica, como el auxiliar, el auxiliar de Evans, pero también son posibles otros auxiliares, tal como se ilustra para el compuesto (I'). Por tanto, se aplican las mismas rutas para obtener la lactama-lactona C-8 de fórmula (II), tal como se muestra en el esquema 1, pero usando el compuesto de fórmula (I') como el material de partida.

10 En una realización adicional preferida de la invención, esta síntesis comprende, como una etapa adicional, o como una síntesis individual, la preparación de un compuesto de fórmula (VI)



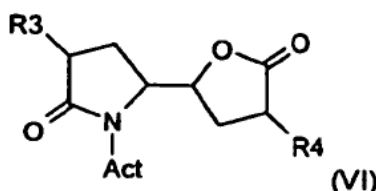
15 en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, o una sal del mismo; que comprende introducir el grupo activador en el nitrógeno de un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo. Esta etapa del procedimiento como tal, así como los compuestos de fórmula (VI), también forman realizaciones de la invención.

Esta conversión avanza en condiciones convencionales y tal como se describe, por ejemplo, en los trabajos de

referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

En particular, cuando Act es un grupo alcóxicarbonilo, para formar un carbamato, la reacción preferiblemente se lleva a cabo en condiciones básicas. La base puede usarse estequiométrica o catalíticamente. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente bases orgánicas, más preferiblemente una base de nitrógeno, aún más preferiblemente una base de nitrógeno terciario. Los ejemplos de la base de nitrógeno terciario incluyen trietilamina, diisopropilamina, DBU, TMEDA y trimetilamina. Se puede utilizar DMAP como un catalizador. La reacción puede llevarse a cabo en cualquier disolvente adecuado, preferiblemente un disolvente polar, tal como acetato de etilo o acetato de isopropilo, un éter, tal como THF o TBME, o un disolvente halogenado, más preferiblemente THF, cloruro de metileno o acetato de isopropilo. El tiempo de reacción y la temperatura se eligen de modo que se complete la reacción en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios no deseados. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo a de 0°C a reflujo, preferiblemente de 0 a 60°C, más preferiblemente de 15-50°C, tal como de 20-45°C, durante de 10 min. a 36 h, preferiblemente de 3 h a 24 h, más preferiblemente de 6 h a 24 h, tal como de 12 a 17 h.

Otra realización importante de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (VI)



en la que

R³ es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

R⁴ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, fenil o naftilalquilo C₁₋₄, cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OH, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, halógeno y/o con trifluorometilo; y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato; o una sal del mismo. En otra realización preferida, Act es un acilo o un grupo sulfonilo sustituido.

En una realización preferida, R³ es alquilo C₁₋₇, preferiblemente alquilo C₃₋₆ ramificado, lo más preferiblemente isopropilo.

En una realización preferida, R⁴ es alquilo C₁₋₇, preferiblemente alquilo C₃₋₆ ramificado, lo más preferiblemente isopropilo.

En una realización preferida, Act es un grupo protector de N, por ejemplo un grupo protector de amino, que se utiliza convencionalmente en la química de péptidos (véase: "Protective groups in Organic Synthesis", 5ª edición. T. W. Greene y P. G. M. Wuts), especialmente en la química de las pirrolidinas protectoras. A continuación, la terminología "Act" se mantiene a través de toda la secuencia de síntesis para mayor consistencia.

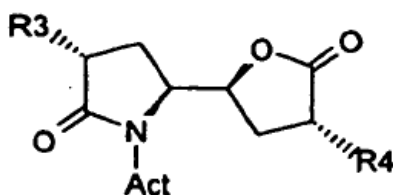
Se aprecia que "Act" sirve como un grupo activador cuando está presente sobre el nitrógeno de lactama, y que después de la apertura de la lactama, el grupo Act es un grupo protector.

Los grupos protectores preferidos comprenden, por ejemplo, (i) alquilo C₁₋₂ que está mono, di o trisustituido con fenilo, tal como bencilo, (o) benzhidrido o tritilo, en el que el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo dos o tres residuos, por ejemplo aquéllos seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcóxilo C₁₋₇, alcanóloxilo C₂₋₈, halógeno, nitro, ciano, y CF₃; fenil-alcóxi C₁₋₂-carbonilo; y alilo o cinamilo. Se prefieren especialmente benciloxycarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), benciloximetilo (BOM), pivalóloximetilo (POM), tricloroetoxycarbonilo (Troc), 1-adamantiloxycarbonilo (Adoc), pero también pueden ser bencilo, cumilo, benzhidrido, tritilo, alilo, alquenoiloxi C₁₋₁₀-carbonilo, tal como aloc (aliloxycarbonilo). El grupo protector también puede ser sililo, tal como trialkilsililo, especialmente trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, trietilsililo, tri-isopropilsililo, trimetilsililetoximetilo (SEM), y también puede ser sulfonilo sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₇, arilo tal como fenilo, arilo sustituido tal como con alquilo C₁₋₇, halógeno, hidroxilo o fenilo sustituido con alcóxilo C₁₋

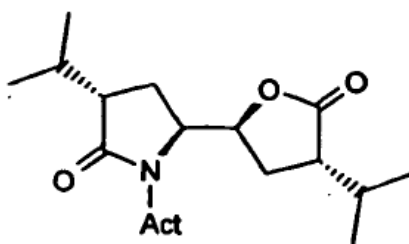
C₇, en particular tosilo (4-metil-fenilsulfonilo) o canforsulfonilo) o sulfenilo sustituido (arilsulfenilo sustituido). Para el uso de los grupos sulfonilo y acilo, se hace referencia en D. Savoia, *et. al.*, *J. Org. Chem.*, 54, 228 (1989), y a la bibliografía citada en el mismo.

5 Los ejemplos para Act incluyen alquenilo C₁₋₁₀-carbonilo, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆ y alquil C₁₋₆-carbonilo, aril C₆₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo o aril C₆₋₁₀-sulfonilo, tal como alquenilo C₁₋₁₀-carbonilo, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, y alquil C₁₋₆-carbonilo, aril C₆₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, y aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆-carbonilo. En una realización preferida, Act es aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, aliloxycarbonilo o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, tal como bencilo, t-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo. En una realización preferida, Act es t-butoxi o benciloxycarbonilo.

10 Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (VI) tiene la siguiente estereoquímica:

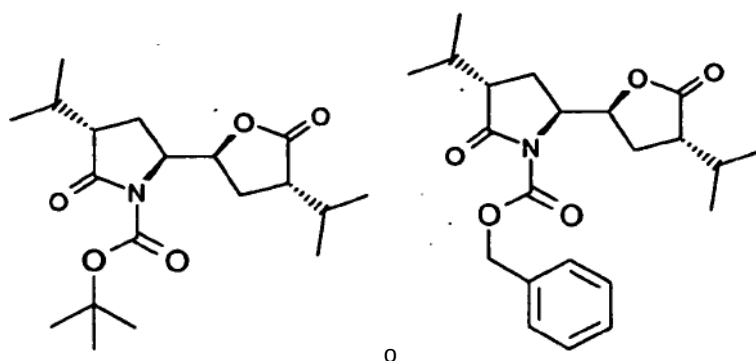


Lo más preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI) tiene la siguiente estructura:



15

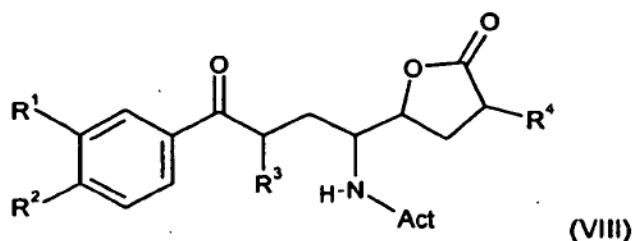
Lo más preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI) tiene la siguiente estructura:



20

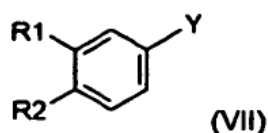
Un compuesto de fórmula (VI) puede usarse, entre otros, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, preferiblemente inhibidores de renina, tales como alisquireno, especialmente tal como se describen a continuación.

En una realización adicional preferida, esta síntesis comprende como una etapa adicional, o como una síntesis individual, la preparación de un compuesto de fórmula (VIII)

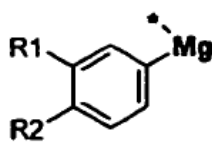


en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, R^1 es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquiloxilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; R^2 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4} , o una sal del mismo;

que comprende la etapa de abrir el anillo de lactama de la lactama-lactona N-activada de fórmula (VI), o una sal de lamisma definida anteriormente, con un compuesto de fórmula (VII)



en donde Y es un grupo que contiene metal, tal como -Li, -MgX, -magnesatos, especies de aril-magnesio, tales como:



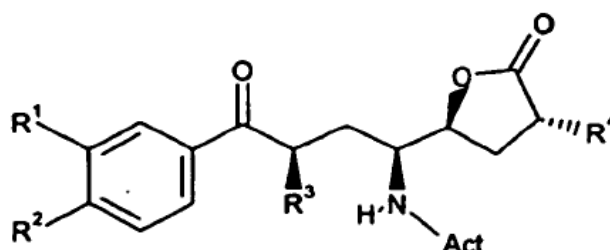
en la que R_1 y R_2 son tal como se definieron en el presente documento, especies de alquil-magnesio, tales como alquilo C_{1-7} ramificado-Mg, -MnX, (alquil) $_3$ MnLi o -CeX $_2$, en los que X es halógeno, tal como Cl, I o Br, más preferiblemente Br; y R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII) anterior. Esta etapa del procedimiento como tal, así como los compuestos (VIII) y (VII), también forman realizaciones de la invención. Para esta conversión, véase también D. Savoia, *et. al.*, *J. Org. Chem.*, 54, 228 (1989), y la bibliografía citada en el mismo.

Las realizaciones preferidas para R^3 , R^4 y Act, para el compuesto de fórmula (VIII), pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VI).

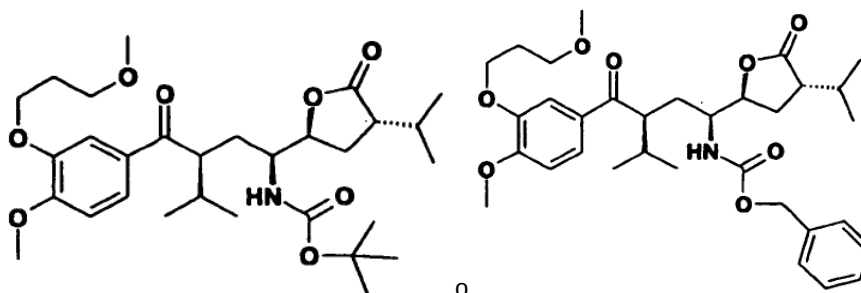
En una realización preferida, R^1 es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} -alcoxilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , más preferiblemente alcoxilo C_{1-4} -alquiloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, lo más preferiblemente metoxipropoxilo.

En una realización preferida, R^2 es hidroxilo o alcoxilo C_{1-4} , más preferiblemente alcoxilo C_{1-4} ramificado, lo más preferiblemente metoxilo.

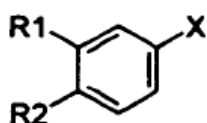
Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (VIII) tiene la siguiente estereoquímica:



Los ejemplos preferidos del compuesto según la fórmula (VIII) tienen la siguiente fórmula:



Los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (VII'), preferiblemente *in situ*:



(VII')

- 5 en la que X es halógeno, tal como Cl, I o Br, más preferiblemente Br; y R¹ y R² son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII) anterior.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse según los métodos bien conocidos por el experto en la técnica, en particular los procedimientos de intercambio de metales de halógeno, por ejemplo tal como se describe en las siguientes referencias de la bibliografía, que describen varios enfoques diferentes:

- 10 Bib. 1: Para magnesatos: a) K. Oshima *et. al.*, Angew. Chem., Int. Ed. 2000, 39, 2481, y la bib. citada en el mismo. b) K. Oshima *et. al.*, J. Organomet. Chem., 1999, 575, 1 – 20. c) K. Oshima *et. al.*, J. Org. Chem., 66, 4333 (2001); d) A. Akao *et. al.*, Tetrahedron Lett., 47, 1877 (2006); e) K. Ishihara *et. al.*, Org. Lett., 7, 573 (2005), notifican la adición de magnesatos de trialquil-MgLi a grupos carbonilo; f) T. Mase *et. al.*, Tetrahedron Lett., 42, 4841 (2001).

Bib. 2: Para reactivos de Grignard:

- 15 a) P. Knochel *et. al.*, Angew. Chem. Int. Ed 2000, 39, 4414,
 b) P. Knochel *et. al.*, Angew. Chem. Int. Ed 2003, 42, 4438,
 c) Houben-Weyl, vol. 13/2a, páginas 53 - 526,
 d) P. Knochel *et. al.*, Synthesis 2002, 565,
 e) P. Knochel *et. al.*, Angew. Chem., 118, 165 (2006), compuestos de diaril-Mg ricos en electrones,
 20 f) S. Hall *et. al.*, Heterocycles, 24, 1205 (1987), intercambio directo de Li-halógeno con metal de Li,
 g) Solicitud de patente DE 10240262 A1, 2004,03,11, intercambio directo de Li-halógeno con metal de Li,
 h) C. Feugeas, Bull. Soc. Chim. Fr., (8) 1892-1895 (1964); acción directa de metal de Mg para los compuestos de bromo-arilo ricos en electrones, para dar compuestos de Mg ricos en electrones,
 i) C. Feugeas, Comptes Rendus, 90, (1), 113-116 (1965); acción directa de metal de Mg para los compuestos de
 25 bromo-arilo ricos en electrones,
 j) B. Bogdanovic *et. al.*, Angew. Chem., Int. Ed., 39, 4610 (2000),
 k) Handbook of Grignard Reagents (Editores G. S. Silverman, P. E. Rakita) Marcel Dekker, Nueva York, 1996,

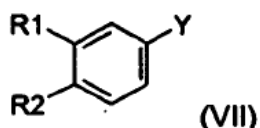
l) N. Krause, "Metallorganische Chemie", Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1996, Capítulo 3,

m) "Grignard Reagents – New Developments", Editor, H. G. Richey, John Wiley & Sons, Chichester, 2000,

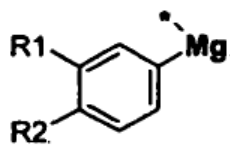
Normalmente, la especie organometálica (VII) se prepara a partir del compuesto (VII') según la diferente bibliografía mencionada anteriormente. Habitualmente, la reacción tiene lugar en un disolvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano, otros éteres o tolueno, o en mezclas de disolventes, tales como mezclas de éteres como THF y alcanos tal como hexano, heptano o ciclohexano. El tiempo de reacción y la temperatura se eligen de modo que se complete la reacción en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios no deseados. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo a bajas temperaturas o a temperatura ambiente, tal como de 0 a 30°C, más preferiblemente de 0 a 20°C. En una realización, la reacción puede llevarse a cabo a 0°C o menos, preferiblemente de -80 a -20°C, más preferiblemente de -80 a -40°C, tal como de -78 a -50°C, durante de 30 min. a 10 h, preferiblemente de 1 h a 5 h, más preferiblemente de 1,5 a 4 h, tal como de 2 a 3 h.

El desafío especial en el caso del compuesto de fórmula (VIII) que reacciona con una especie metalo-orgánica como (VII'), reside en la diferenciación quimioselectiva entre la reacción en la fracción de lactama contra el resto lactona. Mediante la introducción de un grupo activador Act en el nitrógeno de la lactama, los presentes inventores encontraron que, de una manera sorprendente, solamente se abre el anillo de lactama, y la lactona queda intacta.

Se encontró que los compuestos de fórmula (VII) son reactivos importantes en la conversión anterior, y por tanto, en la síntesis de los inhibidores de renina. Por tanto, en un aspecto, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (VII)

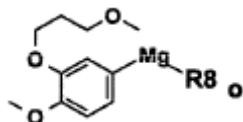
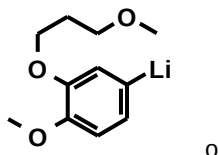


en la que Y es un grupo que contiene metal, tal como -Li, -MgX, -magnesatos, especies de aril-magnesio, tal como

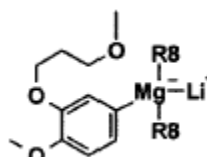
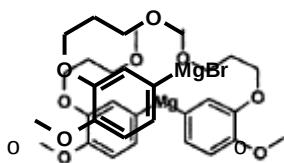


en la que R1 y R2 son tal como se definen en el presente documento, especies de alquil-magnesio, tales como alquilo C₁₋₇ ramificado-Mg, -MnX, (alquil)₃MnLi o -CeX₂, en los que X es halógeno, tal como Cl, I o Br, más preferiblemente Br; R¹ es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; y R² es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄; o una sal del mismo. Estos compuestos hacen posible conectar la fracción aromática del inhibidor de renina con la cadena de carbono de una manera eficiente.

Preferiblemente, Y es Li, un magnesato o MgBr, más preferiblemente Li o MgBr, y todavía más preferiblemente MgBr. Preferiblemente, los compuestos de fórmula (VII) tienen las siguientes estructuras:

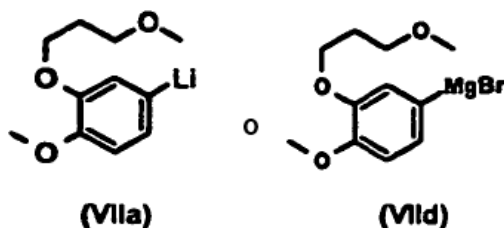


(VIIa) (VIIb) R8 = alquilo C₁₋₇, preferiblemente alquilo C₁₋₇ ramificado.

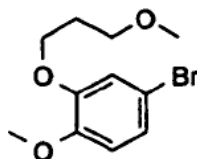


(VIIc) (VIIe) (VIIe)

En una realización, se prefieren los compuestos que tienen la siguiente estructura:

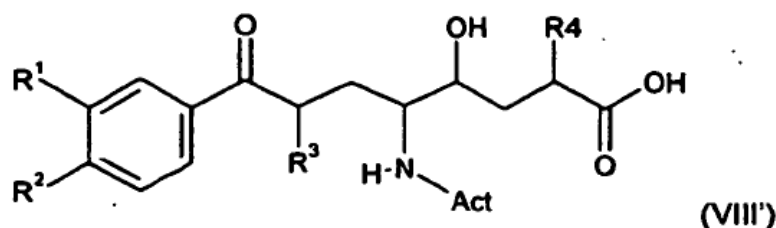


5 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VII') tiene la siguiente estructura:



Después de la conversión del compuesto (VI) en el compuesto (VIII), se prefiere separar el compuesto (VIII) de una manera simple y conveniente, sin técnicas de purificación costosas. De manera similar al tratamiento final del compuesto (II), se encontró que, mediante la saponificación del anillo de lactona del compuesto (VIII), es posible una transferencia hasta la fase acuosa, debido a la apertura del anillo de lactona, mientras que los posibles subproductos se quedan en la fase orgánica. Mediante una separación de fases simple, seguida por la acidificación de la fase de agua, es posible una re-lactonización, la cual permite el aislamiento del compuesto (VIII) puro. La saponificación se logra preferiblemente mediante el tratamiento con bases, como bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente bases inorgánicas. Los ejemplos incluyen LiOH, NaOH, K₂CO₃ o Na₂CO₃, preferiblemente LiOH o NaOH. La saponificación se lleva a cabo normalmente en un disolvente adecuado. Los ejemplos incluyen sistemas acuosos o mezclas de disolventes acuosos/orgánicos, e incluso disolventes orgánicos, tales como alcoholes o tolueno, en donde se prefieren las mezclas de alcohol/agua, tales como las soluciones etanólicas/acuosas. Después de la separación de fases, la fase acuosa normalmente se acidifica para protonar la sal de γ -hidroxi-ácido, para obtener el γ -hidroxi-ácido en la forma libre. Los ácidos típicos adecuados para la acidificación se seleccionan de modo que sean más fuertes que el γ -hidroxi-ácido, pero que se mantengan las otras funcionalidades de la molécula, en particular el grupo Act, intactas. Los ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, o ácidos similares, o ácidos inorgánicos diluidos, tales como HCl diluido. El ácido libre volverá a formar el resto lactona del compuesto (VIII), preferiblemente calentando la mezcla, por ejemplo, de 30 a 80°C, más preferiblemente de 40 a 60°C, tal como a 50°C.

Por tanto, un compuesto de fórmula (VIII')



en la que

30 R³ es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

R⁴ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, fenil o naftilalquilo C₁₋₄, cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OH, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, halógeno y/o con trifluorometilo;

R¹ es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

R² es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄; y

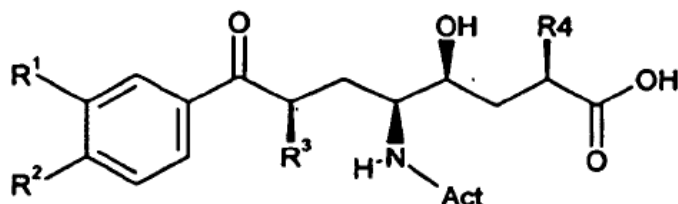
Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato; o una sal del mismo; es un valioso producto intermedio en el procedimiento para preparar los inhibidores de renina, tales como alisquireno, de una manera eficiente. Por tanto, estos compuestos, así como el método para obtener el compuesto (VIII) usando este producto intermedio (VIII'), también forman una realización de la invención.

- 5 Los ejemplos particularmente preferidos del compuesto de fórmula (VIII') incluyen una sal, es decir, una sal de carboxilato. Los ejemplos preferidos incluyen sales inorgánicas, tales como sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de Li, Na, K, Mg, Ca, o sales orgánicas, tales como sales de amina primaria, secundaria o terciaria. Los ejemplos de aminas primarias incluyen cicloalquilaminas C₃₋₈, tales como ciclohexilamina, las aminas aromáticas primarias, tales como anilina, las arilalquilaminas, tales como bencilamina, e incluyendo las aril-alquilo ramificado-aminas, tales como fenil o naftiletilamina. Las aminas secundarias incluyen (alquil C₁₋₇, cicloalquil C₃₋₈, fenil, y/o fenilalquil C₁₋₄)-aminas N-disustituidas, tales como las di(alquil C₁₋₇)-aminas o dicitclohexilamina. Las aminas terciarias incluyen (alquil C₁₋₇, cicloalquil C₃₋₈, fenil, y/o fenilalquil C₁₋₄)-aminas N-trisustituidas. Se prefiere en particular la sal de Li.

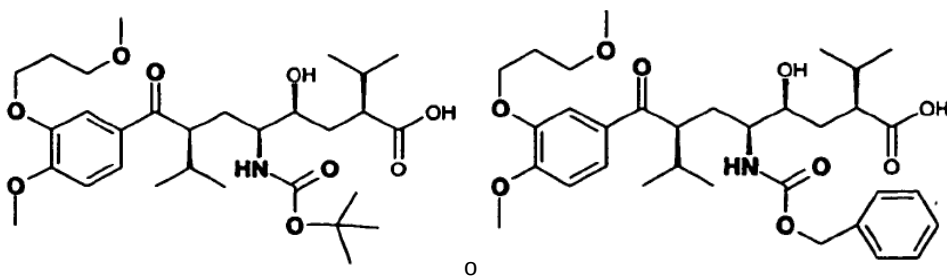
- 15 La ventaja de usar el compuesto de fórmula (VIII) en la forma de la sal, es la oportunidad de producir un material sólido, preferiblemente cristalino, que es más fácil de manejar en el procedimiento de producción. Otra ventaja es que puede empelarse un número más amplio de agentes reductores para la reducción del grupo carbonilo C8 cuando el carbonilo C1 es una sal de un ácido carboxílico y no es parte de una lactona.

- Una sal de este tipo puede obtenerse mediante procedimientos convencionales conocidos en la técnica, y tal como se describe en los ejemplos. Como un método, la sal se obtiene directamente a partir de la saponificación después de abrir el anillo del compuesto de fórmula (VIII), con la base respectiva, tal como se describió anteriormente. Alternativamente, el ácido libre de fórmula (VIII') se puede basificar para desprotonar la sal de γ -hidroxi-ácido para obtener el γ -hidroxi-ácido en la forma de sal. Las bases típicas adecuadas para la formación de sal se seleccionan de modo que conviertan el ácido en la sal, pero que se mantengan las otras funcionalidades de la molécula, en particular el grupo Act, intactas. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, tales como LiOH, NaOH, Ca(OH)₂, K₂CO₃, Na₂CO₃, Mg(OH)₂, MgCO₃, o bases orgánicas, tales como bases de amina, en particular bases de amina primaria, secundaria o terciaria, en particular aquellas mencionadas anteriormente.

Las realizaciones preferidas del compuesto de fórmula (VIII) también son preferidas para el compuesto (VIII'). En particular, se prefiere la siguiente estereoquímica:

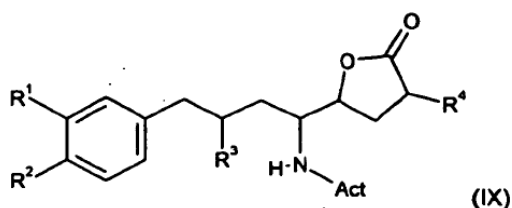


- 30 o preferiblemente una sal de la misma, en particular tal como se describe en el presente documento. Preferiblemente, el compuesto tiene la siguiente fórmula



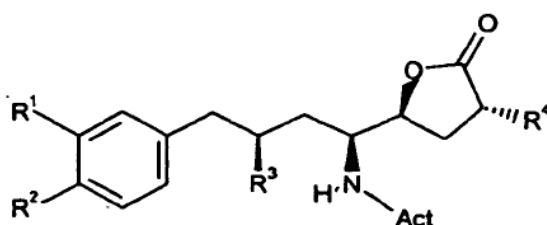
o preferiblemente una sal del mismo, en particular tal como se describe en el presente documento.

- 35 En una realización adicional preferida de la invención, esta síntesis comprende, como una etapa adicional o como una síntesis individual, la preparación de un compuesto de fórmula (IX)

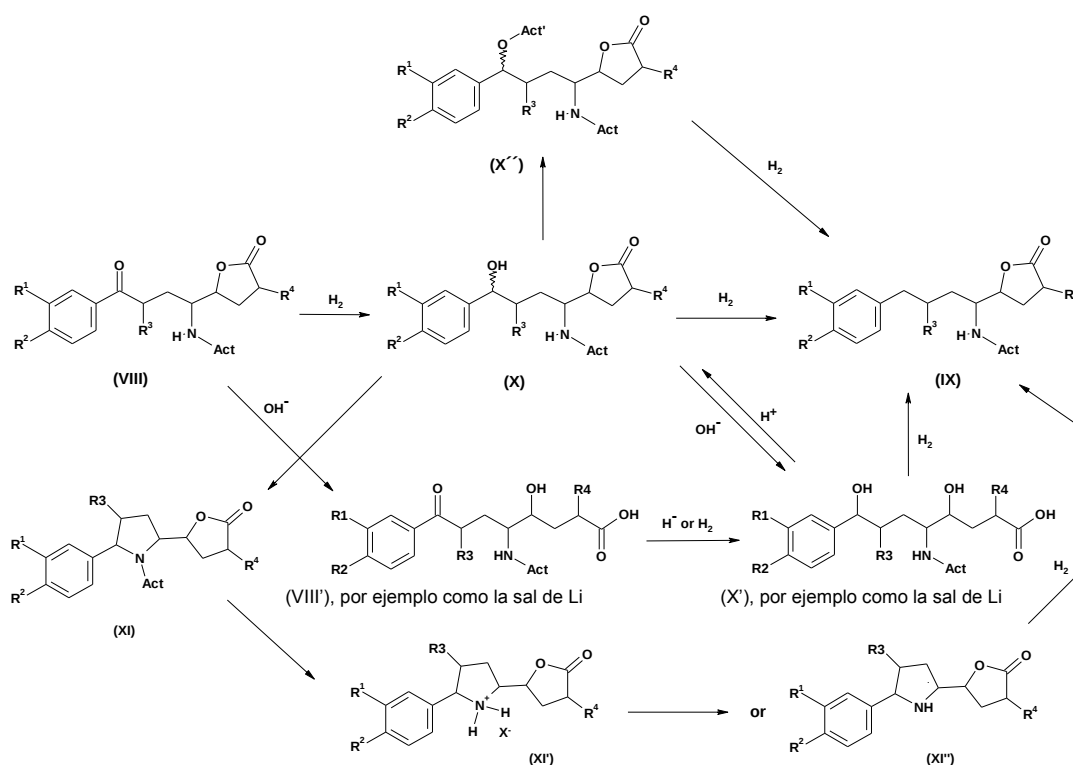


en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, o una sal del mismo, que comprende la reducción del carbonilo bencílico del compuesto de fórmula (VIII), tal como se definió anteriormente, para dar un resto metileno. Esta etapa del procedimiento como tal, también forma una realización de la invención. De manera similar, esta reacción puede llevarse a cabo usando el compuesto de fórmula (VIII') o una sal del mismo como el material de partida.

Las realizaciones preferidas para R^3 , R^4 y Act pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VI), y las realizaciones preferidas para R^1 y R^2 pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VIII). Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (IX) tiene la siguiente estereoquímica:

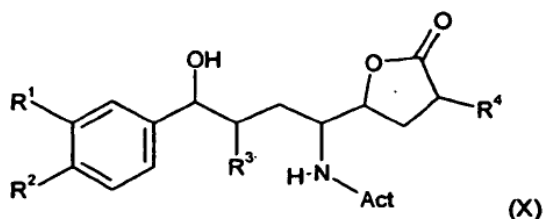


La reducción para dar el resto metileno C8 puede lograrse por diferentes medios. Normalmente, puede emplearse la hidrogenación y/o reducción con un hidruro, y siempre que se utilice el término "reducción", en términos generales en esta solicitud, abarca tanto una hidrogenación como una reducción con un hidruro. Las posibles conversiones y productos intermedios se muestran en el esquema 2. Cada etapa del procedimiento como tal, así como los productos intermedios respectivos, también forman una realización de la invención.



Esquema 2: Rutas para obtener el compuesto de fórmula (IX).

La reducción en el compuesto (IX) puede avanzar o bien en una sola etapa, o bien en dos etapas con el correspondiente alcohol (X) como un producto intermedio



en la que

- 5 R^3 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-8} ;

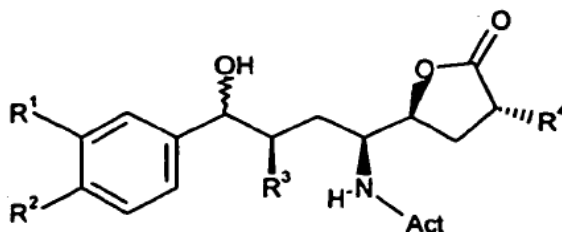
R^4 es alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-8} , fenil o naftilalquilo C_{1-4} , cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OH, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , halógeno y/o con trifluorometilo;

R^1 es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquiloxilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; R^2 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; y

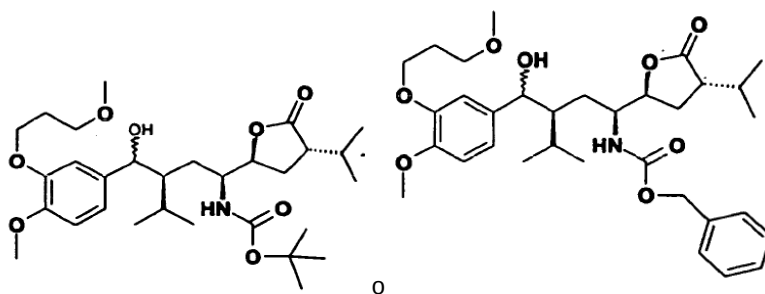
- 10 Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato; o una sal del mismo.

Se encontró que los compuestos de fórmula (X) son reactivos importantes en la conversión anterior, y por tanto, en la síntesis de los inhibidores de renina. Por tanto, un aspecto de la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (X). Las realizaciones preferidas son las mismas que para el compuesto (VIII). La funcionalidad de alcohol normalmente es epimérica, y ambos epímeros pueden aislarse. Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (X) tiene la siguiente estereoquímica:

- 15



Lo más preferiblemente, los compuestos de fórmula (X) tienen la siguiente estructura:



- 20 Cuando se emplea el método de una sola etapa, la reacción también avanza por medio del alcohol (X), que puede aislarse. Esta reacción para convertir el resto carbonilo en una función de metileno en la posición 8, tiene lugar preferiblemente en condiciones de modo que se mantengan las otras funcionalidades de la molécula intactas, en particular el grupo Act. La conversión en el resto metileno tiene lugar normalmente mediante hidrogenación. La hidrogenación normalmente tiene lugar en presencia de un catalizador seleccionado de un catalizador heterogéneo, o de un catalizador homogéneo, tal como un catalizador de Wilkinson, pero preferiblemente un catalizador heterogéneo. Los ejemplos del catalizador incluyen níquel Raney, paladio/C, $Pd(OH)_2$ (catalizador de Perlmann), boruro de níquel, metal de platino u óxido de metal de platino, complejos de rodio, complejos de rutenio y óxido de zinc, más preferiblemente paladio/C, metal de platino u óxido de metal de platino, o níquel Raney, lo más
- 25

preferiblemente paladio/C. El catalizador se usa preferiblemente en una cantidad del 1 al 20%, más preferiblemente del 5 al 10%. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o elevada, tal como a una presión de 2-10 bares, por ejemplo de 5 bares, y más preferiblemente la reacción se lleva a cabo a una presión elevada. La hidrogenación tiene lugar preferiblemente en un disolvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano, tolueno, metanol, etanol, y también son posibles las mezclas de estos disolventes con agua. El tiempo de reacción y la temperatura se eligen de modo que se complete la reacción en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios no deseados. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo a de 0°C a reflujo, preferiblemente de 0 a 100°C, más preferiblemente de 15-70°C, tal como de 30 a 60°C, durante de 60 min. a 12 h, tal como de 2 h a 6 h. También pueden ser apropiados tiempos de reacción más largos para asegurar una conversión completa, tal como de 8 a 24 h.

Alternativamente, el resto carbonilo puede convertirse en primer lugar en un alcohol (X) mediante la reducción con un hidruro complejo, y después someterse a una reducción adicional (hidrogenólisis) para obtener un compuesto de fórmula (IX).

La reducción para obtener un alcohol tiene lugar preferiblemente en condiciones de modo que se mantengan las otras funcionalidades de la molécula intactas, en particular el grupo Act y el resto lactona. Bib.: M. Larcheveque, *et. al.*, J. C. S. Chem. Commun., 83 (1985). Un experto en la técnica conoce bien una reacción de este tipo, y se describe, por ejemplo, en "Methoden der organischen Chemie", Houben Weyl, 4ª edición, volumen IV/c, Reduction I y II. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, páginas 1-486.

a) R. L. Augustine, "Reduktion", Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1968, 1 – 94,

b) F. Zymalkowski, "Katalytische Hydrierungen", Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1965, págs. 103-114, 121-125, 126-144,

c) O. H. Wheeler, en "Chemistry of the carbonyl group", Ed. S. Patai, Interscience, Nueva York, 1966, Capítulo 11,

d) R. H. Mitchell *et. al.*, Tetrahedron Lett., 21, 2637 (1980),

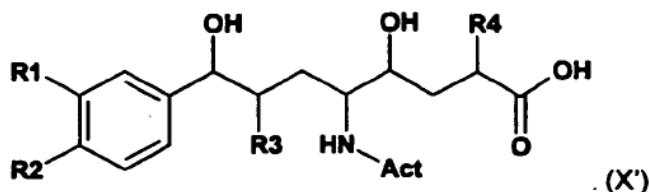
e) R. T. Blickenstaff *et. al.*, Tetrahedron, 24, 2495 (1968).

La reducción tiene lugar normalmente en presencia de un agente reductor adecuado seleccionado de L-Selectrida, hidruros de litio y trialcóxi-aluminio, por ejemplo, hidruro de litio y triterc-butiloxialuminio, trietilborohidruro de litio (Super Hydride®), tri-secbutil-borohidruro de litio o tri-n-butil-borohidruro de litio (Bib.: A.-M. Faucher *et. al.*, Tetrahedron Lett., 39, 8425 (1998), y M. Larcheveque *et. al.*, J. C. S. Chem. Commun., 83 (1985)) o hidruro de litio y triterc-butoxialuminio, borohidruros de tetraalquilamonio, $Zn(BH_4)_2$ y $NaBH_4$, o mediante la adición de un ácido de Lewis como $CeCl_3$ al $NaBH_4$. La reducción tiene lugar preferiblemente en un disolvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano, dicloro-metano o tolueno, o en mezclas de estos disolventes, o en THF/agua, o en etanol/agua (en el caso de los sustratos solubles en agua con $NaBH_4$ o borohidruro de tetraalquilamonio). Bib.: Fieser y Fieser, Volumen XII, página 441, y otros volúmenes. El tiempo de reacción y la temperatura se eligen de modo que se complete la reacción en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios no deseados. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo a de 0°C a reflujo, preferiblemente de 10 a 100°C, más preferiblemente de 20 a 80°C, tal como de 30-60°C, durante de 1 a 48 h, preferiblemente de 2 h a 12 h, lo más preferiblemente de 3 h a 6 horas.

Como la siguiente etapa, el alcohol (X) se reduce adicionalmente para dar compuesto de fórmula (IX). Esta conversión en el resto metileno tiene lugar normalmente mediante hidrogenación. La hidrogenación normalmente tiene lugar en presencia de un catalizador seleccionado de un catalizador heterogéneo o de un catalizador homogéneo, tal como un catalizador de Wilkinson, preferiblemente un catalizador heterogéneo. Los ejemplos del catalizador incluyen níquel Raney, paladio/C, $Pd(OH)_2$ (catalizador de Perlmann), boruro de níquel, metal de platino u óxido de metal de platino, rodio, rutenio y óxido de zinc, más preferiblemente paladio/C, metal de platino u óxido de metal de platino, y lo más preferiblemente paladio/C. El catalizador se usa preferiblemente en una cantidad del 1 al 20%, más preferiblemente del 5 al 10%. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o elevada, tal como a una presión de 2 a 10 bares, por ejemplo de 5 bares, lo más preferiblemente la reacción se lleva a cabo a presión elevada. La hidrogenación tiene lugar preferiblemente en un disolvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano, acetato de etilo, tolueno, metanol, etanol, isopropanol, y también son posibles las mezclas de estos disolventes con agua. El tiempo de reacción y la temperatura se eligen de modo que se complete la reacción en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios no deseados. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo a de 0°C a reflujo, preferiblemente de 0 a 100°C, más preferiblemente de 15-70°C, tal como de 30-60°C, durante de 6 h a 48 h, preferiblemente de 10 h a 36 h, lo más preferiblemente de 12 h a 24 h, tal como de 20 h a 24 h.

La reducción para dar el compuesto (IX) también puede avanzar con el compuesto correspondiente (VIII') como

material de partida, tal como se describió anteriormente, en particular en la forma de una sal, tal como una sal de Li. Las realizaciones preferidas son tal como se describieron anteriormente. De una manera similar a la descrita anteriormente, esta reacción puede avanzar en una sola etapa o por medio del correspondiente alcohol (X') como un producto intermedio



en la que

R³ es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

R⁴ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, fenil o naftilalquilo C₁₋₄, cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OH, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, halógeno y/o con trifluorometilo;

10 R¹ es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

R² es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄; y

Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato; o una sal del mismo.

15 La conversión de un compuesto de fórmula (VIII') en un compuesto de fórmula (X') puede avanzar según los métodos y condiciones que se dan a conocer para un compuesto de fórmula (VIII) anterior como el material de partida. Preferiblemente, la reducción se lleva a cabo con una fuente de hidruro en condiciones convencionales. Los ejemplos de la fuente de hidruro incluyen NaBH₄, LiAlH₄, LiBH₄, Ca(BH₄)₂. Se hace referencia a la bibliografía citada anteriormente. Se prefieren en particular los hidruros complejos. Éstos son normalmente reactivos de hidruro, tales como los mencionados anteriormente, en particular NaBH₄ o LiAlH₄, con ligandos quirales, tales como BINOLS, aminoácidos, aminoalcoholes quirales, y otros ligandos quirales que puedan formar complejos con cualquiera de los reactivos de hidruro anteriores. Para los procedimientos y condiciones preferidas, se hace referencia a:

1) Org. Proc. Res. & Dev., 4, (2), 107 (2000),

2) Heteroatom Chemistry, 14, (7), 603 (2003),

3) Synth. Commun., 34, 1359, (2004),

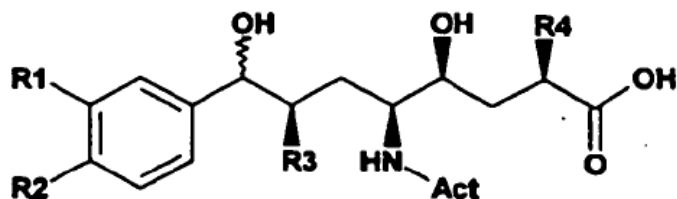
25 4) J. Org. Chem., 61 (24), 8586, (1996),

5) J. Org. Chem., 67, (26), 9186, (2002),

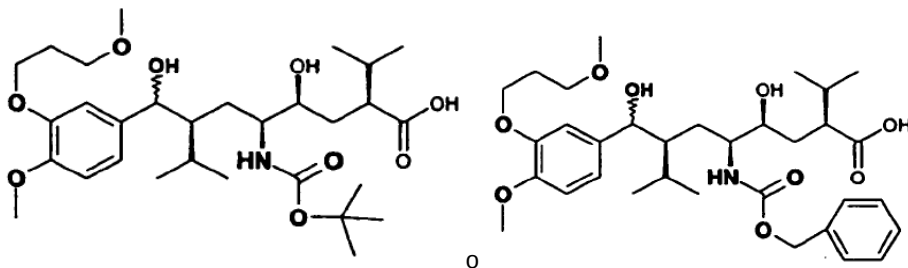
6) Synthesis, (2), 217 (2004), y la bibliografía citada en el mismo,

30 Los dos epímeros (sin y anti con respecto al grupo OH y R3) pueden mostrar diferente reactividad. En especial, se encontró que el epímero anti es mucho más reactivo en la escisión hidrogenolítica deseada del enlace de OH bencílico con hidrógeno y un catalizador tal como Pd/C.

35 Se encontró que los compuestos de fórmula (X') son importantes reactivos en la conversión anterior, y por tanto, en la síntesis de los inhibidores de renina. Por tanto, un aspecto de la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (X'). Las realizaciones preferidas son las mismas que para el compuesto (VIII'). En particular, se prefiere que el compuesto de fórmula (X') esté en una forma de sal, como se describe para el compuesto de fórmula (VIII'). La funcionalidad de alcohol normalmente es epimérica, y ambos epímeros pueden aislarse. Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (X') tiene la siguiente estereoquímica:



o preferiblemente una sal del mismo, en particular tal como se describe en el presente documento para el compuesto de fórmula (VIII'). Lo más preferiblemente, los compuestos de fórmula (X') tienen la siguiente estructura:



5

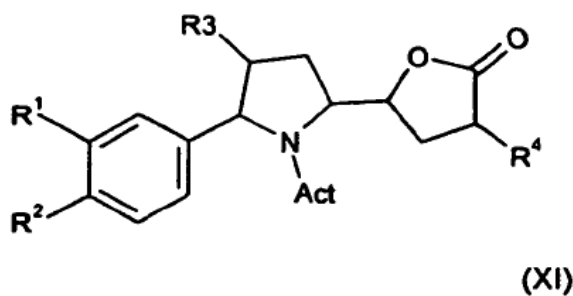
sin y anti sin y anti

o preferiblemente una sal del mismo, en particular tal como se describen en el presente documento para el compuesto de fórmula (VIII').

10

La conversión de un compuesto de fórmula (X') en un compuesto de fórmula (IX) puede avanzar según los métodos y condiciones que se dan a conocer para un compuesto de fórmula (X) anterior, como el material de partida.

En lugar de reducir adicionalmente el compuesto de fórmula (X) directamente en el compuesto de fórmula (IX), el compuesto de fórmula (X) se puede ciclar alternativamente para dar un compuesto de pirrolidina de fórmula (XI), tal como se muestra en el esquema 2:



15 en la que

R^3 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-8} ;

R^4 es alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-8} , fenil o naftilalquilo C_{1-4} , cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OH, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , halógeno y/o con trifluorometilo;

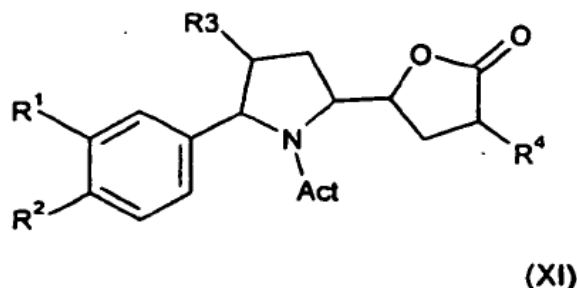
R^1 es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquiloxilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

20 R^2 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4} ; y

Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato; o una sal del mismo.

Las realizaciones preferidas son las mismas que para el compuesto (VIII).

Por tanto, en una realización adicional preferida de la invención, esta síntesis comprende, como una etapa adicional o como una síntesis individual, la preparación de un compuesto de fórmula (XI)

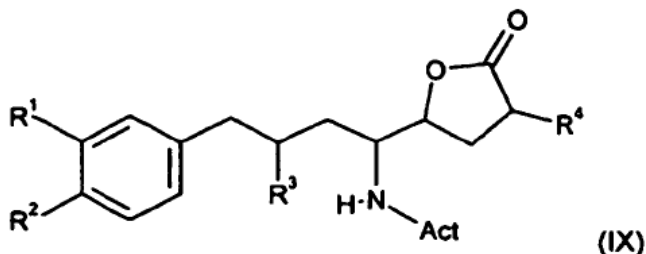


en la que R^3 , R^4 , R^1 , R^2 y Act son tal como se definieron anteriormente, o una sal del mismo, que comprende la ciclación del alcohol bencílico y los restos amina del compuesto de fórmula (X), tal como se definió anteriormente, para dar una fracción de pirrolidina. Esta etapa del procedimiento como tal, también forma una realización de la invención.

Las realizaciones preferidas para R^3 , R^4 y Act pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VI), y las realizaciones preferidas para R^1 y R^2 pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VIII).

La reacción del compuesto de fórmula (X) para formar la pirrolidina de fórmula (XI) tiene lugar preferiblemente en condiciones de modo que se mantengan las otras funcionalidades de la molécula intactas. Se considera que durante la reacción, la protonación del alcohol bencílico se realiza seguida por eliminación de agua para dar un carbocatión bencílico que se atrapa intramolecularmente por el átomo de nitrógeno, conectado con un grupo Act, tal como un grupo Boc o un grupo Cbz que es estable bajo estas condiciones. La ciclación se efectúa normalmente en condiciones ácidas. Los ácidos adecuados incluyen ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, o resinas de intercambio iónico ácidas. Un ácido fuerte adecuado presenta preferiblemente un pKa de <4,75. Se prefieren ácidos orgánicos, tales como ácido tartárico y ácido oxálico, o los ácidos aril o alquilsulfónicos, ácidos minerales tales como ácido fosfórico o ácido fosfónico, o las resinas de intercambio iónico ácidas, tales como Amberlyst o Dowex, tales como Dowex 50WX2-100, 50WX2-200, 50WX2-400, más preferiblemente la reacción se lleva a cabo con una resina de intercambio iónico ácida. Cuando se utiliza un ácido orgánico o inorgánico, la reacción se lleva a cabo preferiblemente, en condiciones anhidras. La reacción puede llevarse a cabo en cualquier disolvente adecuado, preferiblemente un disolvente inerte, tal como un disolvente aromático o halogenado, más preferiblemente cloruro de metileno o tolueno. El tiempo de reacción y la temperatura se eligen de modo que se complete la reacción en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios no deseados. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo a de 0°C a reflujo, preferiblemente de 10 a 40°C, más preferiblemente de 15-30°C, tal como a temperatura ambiente, durante de 1 min. a 12 h, preferiblemente de 10 min. a 6 h, más preferiblemente de 30 min. a 4 h, tal como de 2 a 3 h.

La pirrolidina de fórmula (XI), en otra realización preferida de la presente invención, se convierte entonces en el compuesto de fórmula (IX) mediante reducción o hidrogenación. Por tanto, en una realización adicional preferida de la invención, esta síntesis comprende, como una etapa adicional o como una síntesis individual, la preparación de un compuesto de fórmula (IX)



en la que R^3 , R^4 , R^1 , R^2 y Act son tal como se definieron anteriormente, o una sal del mismo, que comprende la hidrogenación o reducción del resto pirrolidina del compuesto de fórmula (XI), tal como se definió anteriormente, para abrir el anillo y obtener el resto metileno en la posición 8. Esta etapa del procedimiento como tal, también forma una realización de la invención.

La conversión en el compuesto (IX) a partir del compuesto (XI) puede avanzar o bien en una sola etapa, o bien en dos o más etapas, con la sal de pirrolidina correspondiente (XI'), o la base libre de pirrolidina (XI'') como un producto

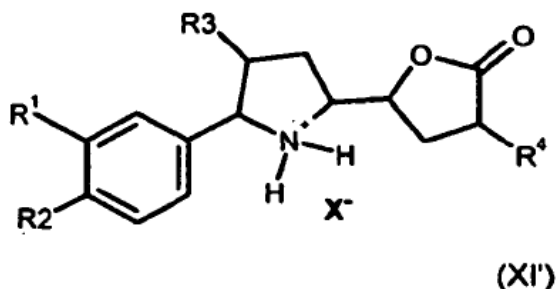
intermedio (véase el esquema 2).

Cuando se lleva a cabo la conversión como una sola etapa, la reacción preferiblemente utiliza una reducción iniciada por metal. Los metales típicos empleados son metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente Li, Na o Ca. Estas reducciones normalmente avanzan en amoníaco líquido o en condiciones de reacción similares a las de los alcoholes alquílicos inferiores o de las aminas de alquilo inferior, tal como sabe el experto en la técnica, y tal como se describe, por ejemplo, en Houben-Weyl, vol. XI /1, págs. 968-975, y también en Houben-Weyl, vol. 4/1c, págs. 645 – 657, y en R. L. Augustine, "Reduktion", Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1968, (reducción de metal de disolución).

Cuando se obtiene el compuesto de fórmula (IX) por medio del producto intermedio (XI') o (XI''), la pirrolidina se somete preferiblemente a hidrogenación. La hidrogenación tiene lugar normalmente en presencia de un catalizador seleccionado de un catalizador heterogéneo. Los ejemplos del catalizador incluyen níquel Raney, paladio/C, Pd(OH)₂ (catalizador de Perlmann), boruro de níquel, metal de platino u óxido de metal de platino, rodio, rutenio y óxido de zinc, más preferiblemente paladio/C, metal de platino u óxido de metal de platino, lo más preferiblemente paladio/C. El catalizador se usa preferiblemente en una cantidad del 1 al 20%, más preferiblemente del 5 al 10%. La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica o elevada, tal como a una presión de 2 a 10 bares, por ejemplo de 5 bares, y más preferiblemente la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica. La hidrogenación tiene lugar preferiblemente en un disolvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano, tolueno, alcoholes tales como metanol, etanol, y también son posibles las mezclas de estos disolventes con agua, más preferiblemente metanol, etanol, y también las mezclas de estos disolventes con agua. El tiempo de reacción y la temperatura se eligen de modo que se complete la reacción en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios no deseados. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo a de 0°C a reflujo, preferiblemente de 0 a 100°C, más preferiblemente de 15-70°C, tal como de 30-60°C, o a temperatura ambiente, durante de 10 min. a 12 h, preferiblemente de 20 min. a 6 h, más preferiblemente de 30 min. a 4 h, tal como de 1 a 3 h. Para más detalles, se hace referencia a Tetrahedron, 54, 1753 (1998). Para otros métodos, véase también Houben-Weyl, vol. 4/1c, Reduktion I, páginas 400-405, y Houben-Weyl, vol. XI /1, páginas 968-975.

Si durante esta reacción se divide el grupo Act, se puede volver a introducir tal como se describió en la preparación del compuesto de fórmula (VI).

Se encontró que los compuestos de fórmula (XI') son reactivos importantes en la conversión anterior, y por tanto, en la síntesis de los inhibidores de renina. Por tanto, un aspecto de la presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula (XI')



en la que

R³ es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

R⁴ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, fenil o naftilalquilo C₁₋₄, cada uno no sustituido o mono-, di o tri-sustituido con alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OH, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, halógeno y/o con trifluorometilo;

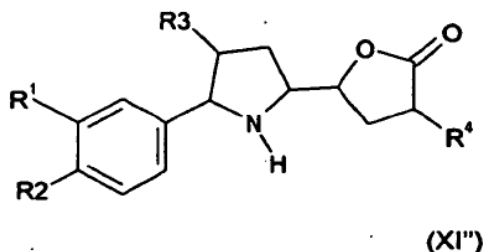
R¹ es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

R² es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄; y

X⁻ es un anión, tal como un haluro, trifluoroacetato, sulfato, nitrato, oxalato, sulfonato, triflato, fosfonato o fosfato, preferiblemente un haluro, trifluoroacetato, sulfonato, fosfonato, fosfato, u oxalato.

Las realizaciones preferidas para R³ y R⁴ pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VI), y las realizaciones preferidas para R¹ y R² pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VIII).

También se encontró que los compuestos de fórmula (XI'') son importantes reactivos en la conversión anterior, y por tanto, en la síntesis de los inhibidores de renina. Por tanto, un aspecto de la presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula (XI'')



5 en la que

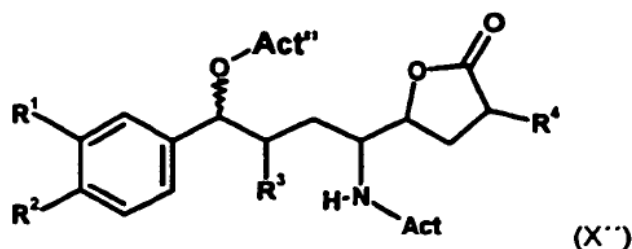
R³ es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

R⁴ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, fenil o naftilalquilo C₁₋₄, cada uno no sustituido o mono-, di o tri-sustituido con alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OH, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, halógeno y/o con trifluorometilo;

10 R¹ es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; y R² es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄.

Las realizaciones preferidas para R³ y R⁴ pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VI), y las realizaciones preferidas para R¹ y R² pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VIII).

15 En lugar de reducir adicionalmente el compuesto de fórmula (X) directamente para dar el compuesto de fórmula (IX), el compuesto de fórmula (X) puede convertirse alternativamente en un compuesto activado de fórmula (X''). Por tanto, en una realización adicional de la presente invención, esta síntesis comprende, como una etapa adicional o como una síntesis individual, la preparación de un compuesto de fórmula (X'')



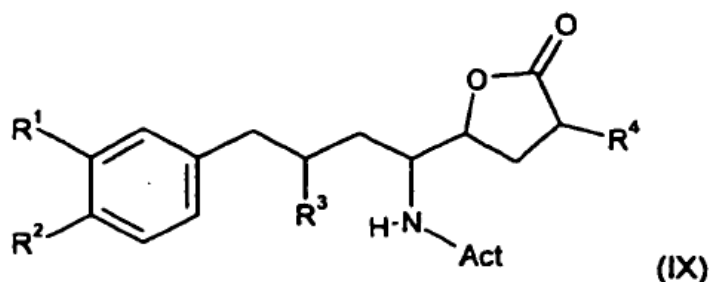
20 en la que R³ y R⁴ son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R¹ y R² son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII), Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato y Act'' es un grupo electroattractor, o una sal del mismo, que comprende la conversión del alcohol bencílico del compuesto de fórmula (X), tal como se definió anteriormente, en un resto alcohol activado. Esta etapa del procedimiento como tal, así como el compuesto de fórmula (X''), también forman una realización de la invención.

25 Las realizaciones preferidas para R³, R⁴ y Act pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VI), y las realizaciones preferidas para R¹ y R² pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VIII).

30 El grupo activador Act'' debe ser un grupo electroattractor de acuerdo con la bibliografía (F. J. McQuillin, *et. al.*, J. C. S., (C), 136 (1967) y Houben-Weyl, vol. 4/1c, págs. 73, 379-383. Por ejemplo, trifluoroacetilo, o grupos electroattractores similares. Estos grupos electroattractores como -CO-CF₃, o -CO-C_nF_m, en los que C_n representa una cadena de carbono saturada de 2 a 8 átomos, y m es de 1 a 12, potencian la escisión hidrogenolítica de los enlaces carbono bencílico-oxígeno con un factor de 30 a 70 o más, en comparación con los grupos OH bencílicos no activados. Por tanto, un grupo Act'' debe ser del tipo Act'' = -(C=O)-R⁹, en el que R⁹ puede ser alquilo sustituido, alquiloxi-R¹⁰, aralquilo, arilo, arilo sustituido (especialmente sustituido con sustituyentes-EWG, tales como F, CF₃, NO₂ o SO₂-alquilo o SO₂-arilo), O-alquilo, O-arilo, NH-R¹⁰ (en el que R¹⁰ puede ser alquilo, arilo, aralquilo, bencilo, benzoilo, sulfonilo sustituido). En todos los casos, un resto EWG, tal como uno o más de F o CF₃, debe ser parte de estos residuos.

La unión de un grupo activador como Act" puede lograrse mediante la reacción de los compuestos del tipo (X) en un disolvente aprótico inerte tal como tolueno, THD, TBME, EtOAc, diclorometano, etc., con un haluro de ácido o un anhídrido simétrico de los ácidos carboxílicos anteriormente mencionados, o anhídridos mixtos con otros ácidos, o derivados de fosgeno, o carbonatos, o isocianatos, o benzoilisocianatos, o sulfonilisocianatos.

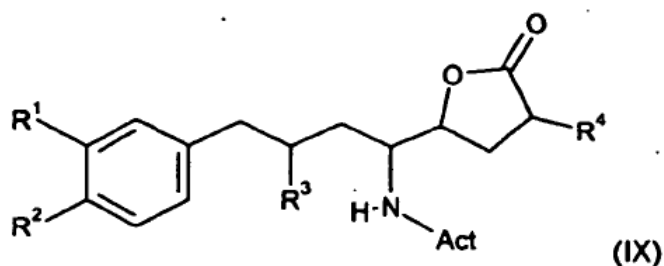
- 5 Los compuestos de fórmula (X"), pueden convertirse entonces en los compuestos de fórmula (IX). Por tanto, en una realización adicional preferida de la invención, esta síntesis comprende, como una etapa adicional o como una síntesis individual, la preparación de un compuesto de fórmula (IX)



- 10 en la que R³, R⁴, R¹, R² y Act son tal como se definieron anteriormente, o una sal del mismo, que comprende la hidrogenación o reducción del resto pirrolidina del compuesto de fórmula (X"), tal como se definió anteriormente, para obtener el resto metileno en la posición 8. Esta etapa del procedimiento como tal, también forma una realización de la invención.

Las condiciones del procedimiento se pueden seleccionar de una manera similar a aquéllas para la conversión del compuesto de fórmula (X) hasta un compuesto de fórmula (IX).

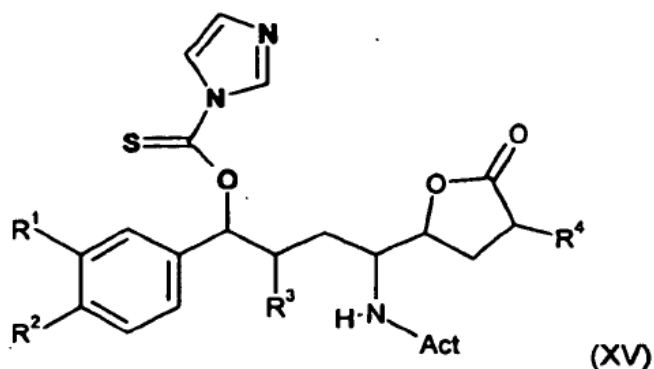
- 15 Como un enfoque alternativo adicional, el compuesto de fórmula (X) puede someterse a desoxigenación basada en radicales (reducción), para proporcionar el compuesto de fórmula (IX). Las reducciones basadas en radicales son menos susceptibles a la diferenciación estereoquímica, debido a que, usualmente se genera un producto intermedio de radical de carbono plano, el cual se reduce mediante recombinación con un radical de hidrógeno. Esto conduce a una reductibilidad similar de ambos epímeros del compuesto de fórmula (X) en este caso.
- 20 Por tanto, en una realización alternativa de la invención, esta síntesis comprende, como una etapa adicional o como una síntesis individual, la preparación de un compuesto de la Formula (IX)



- 25 en la que R³ y R⁴ son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, R¹ es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; R² es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, o una sal del mismo;

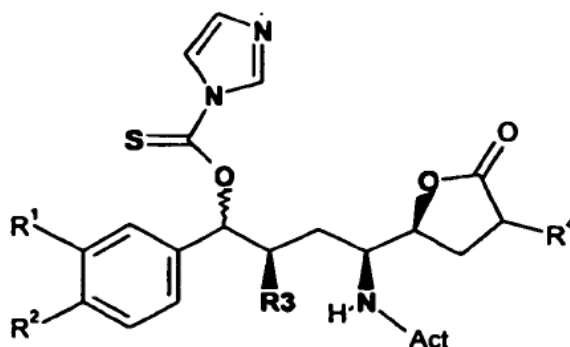
que comprende la transformación del compuesto de fórmula (X) tal como se define en el presente documento, en un derivado de tiocarbonilo, y posteriormente someter el mismo a reducción basada en radicales, para obtener el compuesto de fórmula (IX). Esta etapa del procedimiento como tal también forma una realización de la invención.

- 30 El derivado de tiocarbonilo puede ser cualquier derivado de tiocarbonilo conocido en la materia, adecuado para la desoxigenación basada en radicales. Los ejemplos preferidos son los tionocarbamatos, tales como los derivados de imidazolilo, tiocarbonilo, tales como xantatos o tionocarbonatos. Se prefiere particularmente un tionocarbamato de fórmula (XV)



en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, R^1 es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; R^2 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , o una sal del mismo.

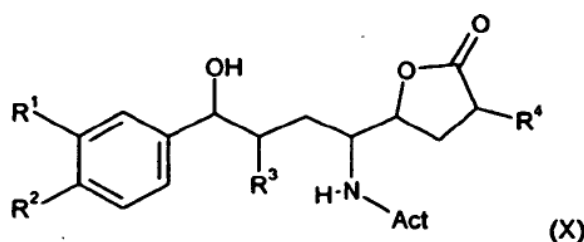
Se encontró que los compuestos de fórmula (XV) son importantes reactivos en la conversión anterior, y por tanto, en la síntesis de los inhibidores de renina. Por tanto, en el presente documento se describen compuestos de fórmula (XV). Las realizaciones preferidas son las mismas que para el compuesto (VIII). La funcionalidad de alcohol es normalmente epimérica, y ambos epímeros pueden aislarse. Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (XV) tiene la siguiente estereoquímica:



Para la transformación del alcohol bencílico hasta el derivado de tionocarbonilo, pueden emplearse los métodos conocidos en la técnica. Para los tiocarbamatos, en particular el compuesto de fórmula (XV), véase, por ejemplo, los métodos descritos en Derek H. R. Barton y Stuart W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1975, 1574; para los tiocarbonilos, tales como xantatos, véase, por ejemplo, Derek H. R. Barton, Doo Ok Jang, Joseph Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron Letters* 1990, 31, 3991; para los tionocarbonatos, véase, por ejemplo, M. J. Robins, J. S. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 933, y M. J. Robins, J. S. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 4059.

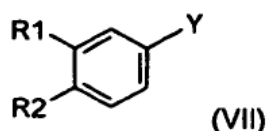
La desoxigenación basada en radicales se lleva a cabo empleando la metodología convencional, en particular las condiciones de Barton-McCombie, como se estipula en las referencias de la bibliografía para la formación del derivado de tiocarbonilo. Se prefiere usar Bu_3SnH o bien tris-(trimetilsilil)-silano como agente reductor. Cuando se utiliza tris-(trimetilsilil)-silano como agente reductor, se añade un tiol terciario, tal como dodecil-mercaptopano, como catalizador. Para las condiciones que usan el tris-(trimetilsilil)-silano, véase, por ejemplo, Dietmar Schummer, Gerhard Höfle, *Synlett*. 1990, 705. Alternativamente, pueden emplearse cantidades catalíticas de Bu_3SnBH en presencia de otro agente reductor, por ejemplo $NaBH_4$. También son útiles otros silanos, por ejemplo fenilsilano, difenilsilano y trifenilsilano, para la etapa de reducción, véase, por ejemplo, D. H. R. Barton, P. Blundell, J. Dorchak, D. O. Jang y J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron* 1991, 47, 8969; D. H. Barton, D. O. Jang, J. Cs. Jaszberenyi, *Tetrahedron* 1993, 49, 7193. Los agentes reductores adicionales que se han usado en las desoxigenaciones basadas en radicales en la bibliografía, tales como los fosfitos de dialquilo, el ácido hipofosforoso y sus sales, véase, por ejemplo, T. Sato, H. Koga, K. Tsuzuki, *Heterocycles* 1996, 42, 499, así como el 2-propanol en presencia de peróxido de dilauroilo, véase, por ejemplo, A. Liard, B. Quicklet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5877, también son útiles para lograr la desoxigenación deseada.

También es posible obtener directamente el compuesto de fórmula (X) a partir de un compuesto de fórmula (VI) sin aislamiento de cualesquiera productos intermedios como una síntesis de un solo recipiente. Por tanto, en una realización alternativa preferida de la invención, esta síntesis comprende, como una etapa adicional o como una síntesis individual, la preparación de un compuesto de fórmula (X)

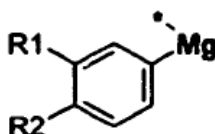


en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, R^1 es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; R^2 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , o una sal del mismo;

que comprende la etapa de abrir el anillo de lactama de la lactama-lactona N-activada de fórmula (VI), o una sal de la misma definida anteriormente, con un compuesto de fórmula (VII)



en la que Y es un grupo que contiene metal, tal como -Li, -MgX, -magnesatos, especies de aril-magnesio, tales como



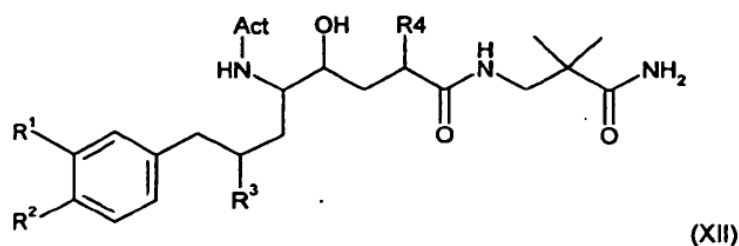
en la que R_1 y R_2 son tal como se definen en el presente documento, especies de alquil-magnesio, tales como alquilo C_{1-7} ramificado-Mg-, -MnX, (alquil) $_3$ MnLi- o -CeX $_2$, en la que X es halógeno, tal como Cl, I o Br, más preferiblemente Br; y R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (X) anterior, para obtener un compuesto de fórmula (VIII'), o una sal del mismo, tal como se definió anteriormente, seguida por la reducción del grupo carbonilo bencílico del compuesto de fórmula (VIII'), o una sal del mismo, para obtener un compuesto de fórmula (X'), o una sal del mismo, tal como se definió anteriormente, y la lactonización del compuesto de fórmula (X') para obtener un compuesto de fórmula (X).

Esta etapa del procedimiento como tal, también forma una realización de la invención. Para esta conversión, véase también D. Savoia *et. al.*, *J. Org. Chem.* 54, 228 (1989), y la bibliografía citada en el mismo.

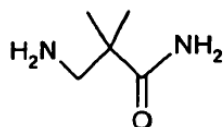
Las realizaciones preferidas para los compuestos de las Fórmulas (VI), (VII), (VIII'), (X') y (X) pueden tomarse de las definiciones para cada uno de estos compuestos, como se definen anteriormente. Lo más preferiblemente, ambos compuestos (VIII') y (X') se usan en la forma de sal, en particular como la sal de Li.

Para la conversión de un compuesto de fórmula (VIII') en un compuesto de fórmula (X), pueden emplearse los mismos métodos o similares a los descritos anteriormente de una manera individual para cada conversión, es decir, tal como se describen para la conversión a partir de un compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (VIII), incluyendo la formación de sal, y en un compuesto de fórmula (VIII'), y la conversión adicional en un compuesto de fórmula (X'). Para esta última etapa en particular, deben emplearse los métodos que se dan a conocer para la conversión de un compuesto de fórmula (VIII') en un compuesto de fórmula (X'), preferiblemente las condiciones de reducción de hidruro tal como se mencionan en la misma, incluyendo los reactivos de hidruro, tales como NaBH $_4$ o LiAlH $_4$, y también las condiciones de hidruro complejo descritas en la misma. El ácido libre formará el resto lactona del compuesto (X), preferiblemente calentando la mezcla, por ejemplo, de 30 a 80°C, más preferiblemente de 40 a 60°C, tal como a 50°C. Normalmente, se emplean condiciones ácidas, tales como condiciones ácidas suaves, como se conocen en este campo, usando, por ejemplo, ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, para la lactonización.

En una realización adicional preferida de la invención, esta síntesis comprende, como una etapa adicional o como una síntesis individual, la preparación de un compuesto de fórmula (XII)



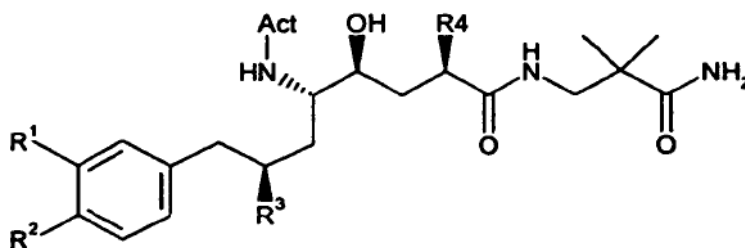
en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX) tal como se definió anteriormente, o una sal del mismo, con una amina de fórmula (XIII)



(en la que el nitrógeno de amido también puede protegerse si se desea, y entonces puede eliminarse el grupo protector en el compuesto protegido correspondiente de fórmula XII), o una sal del mismo. Esta etapa del procedimiento como tal, también forma una realización de la invención.

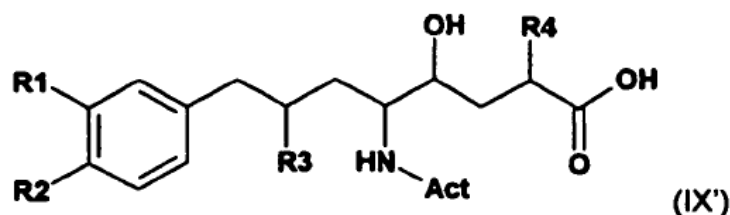
Esta conversión puede avanzar de acuerdo con las reacciones de acoplamiento de péptidos típicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, en analogía al procedimiento que se da a conocer en el documento EP-A-678,503, véanse en particular los ejemplos 124 y 131, o como se da a conocer en el documento WO 02/02508, en particular el ejemplo H1 de la página 35 (preparación del J1).

Las realizaciones preferidas para R^3 , R^4 y Act pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VI), y las realizaciones preferidas para R^1 y R^2 y Act pueden tomarse a partir de las definiciones para los compuestos de fórmula (VIII). Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (XII) tiene la siguiente estereoquímica:



La reacción tiene lugar preferiblemente en condiciones convencionales para la formación de una amida a partir de una lactona, por ejemplo, en un disolvente o mezcla de disolventes apropiados, por ejemplo en un éter, tal como terc-butilmetil éter, preferiblemente en presencia de un catalizador bifuncional, con un grupo ácido débil y básico débil, por ejemplo 2-hidroxipiridina o prolina, en presencia de una base apropiada, por ejemplo una base de nitrógeno terciario, tal como trietilamina, a temperaturas apropiadas, por ejemplo, en el intervalo desde 0°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, por ejemplo de desde 0 hasta 85°C.

El acoplamiento de amida con el compuesto (XII) usando un compuesto de fórmula (XIII), tal como se describió anteriormente, también puede avanzar de una manera similar a la que se da a conocer anteriormente, usando el análogo de anillo abierto de un compuesto de fórmula (IX). Por tanto, esta reacción puede avanzar usando el compuesto correspondiente de fórmula (IX') como material de partida



en la que

R^3 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-8} ;

5 R^4 es alquilo C_{1-7} , alquenilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-8} , fenil o naftilalquilo C_{1-4} , cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OH, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , halógeno y/o con trifluorometilo;

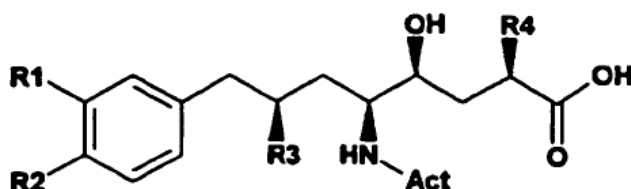
R^1 es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquiloxilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

R^2 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4} ; y

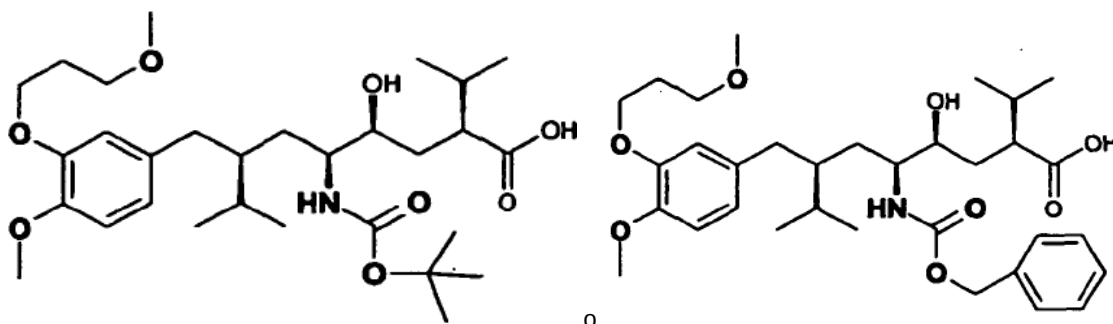
Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato; o una sal del mismo. Esta etapa del procedimiento, como tal, también forma una realización de la invención.

10 La conversión de un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (IX') puede avanzar según los métodos y condiciones que se dan a conocer para la apertura del anillo de lactona de un compuesto de fórmula (II) anterior, hasta un compuesto de fórmula (II'). Se recomienda proteger el resto alcohol del compuesto de fórmula (IX') antes de la reacción de acoplamiento de amida. Se puede emplear la química de protección/desprotección de alcohol convencional.

15 Se encontró que los compuestos de fórmula (IX') son importantes reactivos en la conversión anterior, y por tanto, en la síntesis de los inhibidores de renina. Por tanto, en el presente documento también se describen compuestos de fórmula (IX'). Las realizaciones preferidas son las mismas que para el compuesto (VIII'). En particular, se prefiere que el compuesto de fórmula (IX') esté en una forma de sal, tal como se describe para el compuesto de fórmula (VIII'). Preferiblemente, el compuesto de fórmula (X') tiene la siguiente estereoquímica:



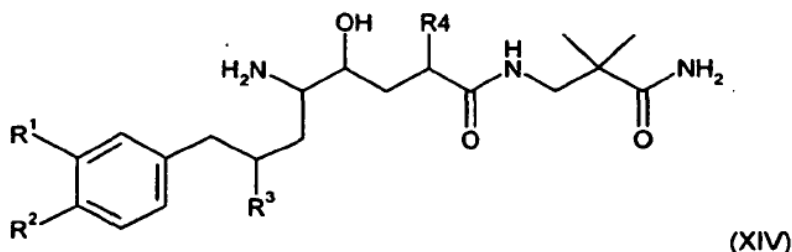
20 o preferiblemente una sal del mismo, en particular tal como se describe en el presente documento para el compuesto de fórmula (VIII'). Lo más preferiblemente, los compuestos de fórmula (IX') tienen la siguiente estructura:



25 o preferiblemente una sal del mismo, en particular tal como se describe en el presente documento para el compuesto de fórmula (VIII').

La conversión de un compuesto de fórmula (IX') hasta un compuesto de fórmula (XII) puede avanzar según los métodos y condiciones que se dan a conocer para un compuesto de fórmula (IX) anterior, como el material de partida.

Entonces los compuestos de fórmula (XII) pueden convertirse en un compuesto de fórmula (XIV)



en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII), o una sal del mismo, comprendiendo esta conversión eliminar el grupo activador Act; y si se desea, convertir un compuesto libre que puede obtenerse de fórmula (XIV) en una sal (que es lo preferido), o convertir una sal que puede obtenerse, en el compuesto libre de fórmula (XIV), o en una sal diferente del mismo. Por ejemplo, si Act es (lo que se prefiere) un grupo alcoxi C_1 - C_7 -carbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo, la eliminación puede tener lugar bajo las condiciones habituales, por ejemplo en presencia de un ácido, tal como ácido halohídrico, en un disolvente apropiado, por ejemplo a temperaturas de 0°C a 50°C , por ejemplo a temperatura ambiente. La eliminación del grupo Act se lleva a cabo empleando la química de grupos protectores convencional, siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía mencionada a continuación, o usando métodos bien conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, el documento EP-A-0678,503, en particular el ejemplo 130, y opcionalmente la formación de sal empleando las condiciones de reacción descritas, por ejemplo, en el documento US-A-5,559,111, véase en particular el ejemplo 83.

Cada una de las etapas del método anteriormente mencionadas puede usarse individualmente en un método para preparar los inhibidores de renina, tales como alisquireno. Preferiblemente, las etapas se usan en combinación de una o más, los más preferiblemente todas, para preparar los inhibidores de renina, tales como alisquireno.

Las realizaciones preferidas para R^3 , R^4 y Act pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VI), y las realizaciones preferidas para R^1 y R^2 y Act pueden tomarse de las definiciones para los compuestos de fórmula (VIII). Lo más preferiblemente, el compuesto es alisquireno.

Todas estas diferentes etapas y rutas de síntesis muestran que, con los compuestos de fórmula (II) y (VI), se han encontrado nuevos compuestos importantes que son productos intermedios fundamentales para un número de posibles rutas de síntesis, especialmente para la síntesis de los inhibidores de renina, tales como alisquireno. Por tanto, estos compuestos de fórmulas (II) y (VI), o una sal de los mismos, así como sus síntesis, forman realizaciones muy altamente preferidas de la invención.

A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos utilizados para describir los productos intermedios novedosos y las etapas de síntesis de la presente invención. Estas definiciones, o bien mediante el reemplazo de una, más de una, o bien todas las expresiones generales o símbolos utilizados en el presente documento divulgación, y que proporcionan por tanto las realizaciones preferidas de la invención, se aplican preferiblemente a los términos tal como se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva, a menos que sean limitados de otra manera en casos específicos, o bien individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "inferior" o " C_{1-7} " define un resto con hasta e incluyendo un máximo de 7, especialmente hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo este resto ramificado (una o más veces) o de cadena lineal, y estando unido por medio de un átomo de carbono terminal o no terminal. Por ejemplo, alquilo C_1 - C_7 o inferior es n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo, o preferiblemente alquilo C_1 - C_4 , especialmente metilo, etilo, n-propilo, sec-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo.

Halo o halógeno es preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo, lo más preferiblemente flúor, cloro o bromo; cuando se menciona halo, también puede significar que están presentes uno o más (por ejemplo hasta 3) átomos de halógeno, por ejemplo en haloalquilo C_{1-7} , tal como trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

Alquilo tiene preferiblemente hasta 20 átomos de carbono y es más preferiblemente alquilo C_1 - C_7 . Alquilo es de cadena lineal o ramificado (una, o si se desea y es posible, más veces). El metilo es muy preferido.

Halogenoalquilo puede ser lineal o ramificado, y comprende preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono,

especialmente 1 ó 2 átomos de C. Los ejemplos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2-cloroetilo, y 2,2,2-trifluoroetilo.

Alquilo ramificado comprende preferiblemente de 3 a 6 átomos de C. Los ejemplos son isopropilo, isobutilo y t-butilo, y los isómeros ramificados de pentilo y hexilo.

- 5 Cicloalquilo comprende preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono del anillo, siendo especialmente preferido de 3 ó 5. Algunos ejemplos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo. El cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, tiol, tioalquilo, nitro, ciano, heterocíclico, y similares.

- 10 Alquenilo puede ser alquilo lineal o ramificado que contiene un doble enlace y que comprende preferiblemente de 2 a 12 átomos de C, siendo especialmente preferido de 2 a 8 átomos de C. En particular se prefiere un alquenilo C₂₋₄ lineal. Algunos ejemplos de los grupos alquilo son etilo, y los isómeros de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo e eicosilo, conteniendo cada uno de los cuales un doble enlace. Especialmente preferido es alilo.

- 15 Alquilamino y dialquilamino pueden ser lineales o ramificados. Algunos ejemplos son metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino.

- 20 Alcoxi-alquiloxilo puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxilo comprende preferiblemente de 1 a 4, y especialmente 1 ó 2 átomos de C, y el grupo alquiloxilo comprende preferiblemente de 1 a 4 átomos de C. Los ejemplos son metoximetiloxilo, 2-metoxietiloxilo, 3-metoxipropiloxilo, 4-metoxibutiloxilo, 5-metoxipentiloxilo, 6-metoxihexiloxilo, etoximetiloxilo, 2-etoxietiloxilo, 3-etoxipropiloxilo, 4-etoxibutiloxilo, 5-etoxipentiloxilo, 6-etoxihexiloxilo, propiloximetiloxilo, butiloximetiloxilo, 2-propiloxietiloxilo, y 2-butiloxietiloxilo.

- 25 Alcoxialquilo puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxilo comprende preferiblemente de 1 a 4 y especialmente 1 ó 2 átomos de C, y el grupo alquilo comprende preferiblemente de 1 a 4 átomos de C. Los ejemplos son metoximetilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 4-metoxibutilo, 5-metoxipentilo, 6-metoxihexilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, 5-etoxipentilo, 6-etoxihexilo, propiloximetilo, butiloximetilo, 2-propiloxietilo y 2-butiloxietilo.

Alcoxilo puede ser lineal o ramificado, y comprende preferiblemente de 1 a 4 átomos de C. Ejemplos son metoxilo, etoxilo, n- e i-propiloxilo, n-, i- y t-butiloxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

- 30 Pueden estar presentes grupos protectores (véase también bajo "Condiciones de procedimiento generales"), y deben proteger a los grupos funcionales referidos contra las reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la eliminación, normalmente mediante solvólisis, reducción, fotólisis o también mediante la actividad enzimática, por ejemplo en condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, que grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento. Preferiblemente, si dos o más grupos protectores están presentes en un producto intermedio mencionado en el presente documento, se seleccionan de modo que, si necesita eliminarse uno de los grupos, esto puede realizarse de manera selectiva, por ejemplo, usando dos o más grupos protectores que puedan disociarse en diferentes condiciones, por ejemplo una clase mediante hidrólisis suave, la otra mediante hidrólisis en condiciones más duras, una clase mediante hidrólisis en presencia de un ácido, la otra mediante hidrólisis en presencia de una base, o una clase mediante escisión reductora (por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica), y la otra mediante hidrólisis, o similares.

- 45 Como grupo protector de hidroxilo, es posible cualquier grupo que sea apropiado para la protección reversible de los grupos hidroxilo, por ejemplo los mencionados en los libros de texto convencionales bajo las "Condiciones de procedimiento generales". Sólo por mencionar unos cuantos ejemplos, un grupo protector de hidroxilo puede seleccionarse de un grupo que comprende (especialmente que consiste en) un grupo protector de sililo, especialmente diaril-alquilo inferior-sililo, tal como difenil-terc-butilsililo, o más preferiblemente tri-alquilo inferior-sililo, tal como terc-butildimetilsililo o trimetilsililo; un grupo acilo, por ejemplo alcanóilo inferior, tal como acetilo; benzoílo; alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo (Boc), o fenil-alcoxilo inferior-carbonilo, tal como benciloxicarbonilo; tetrahidropirano; 1-fenil-alquilo inferior no sustituido o sustituido, tal como bencilo o p-metoxibencilo, y metoximetilo. Se prefieren especialmente Boc (que puede eliminarse selectivamente mediante hidrólisis), y bencilo (que puede eliminarse selectivamente mediante hidrólisis).

Como el grupo protector de amino, es posible cualquier grupo que sea apropiado para la protección reversible de los grupos hidroxilo, por ejemplo los mencionados en los libros de texto convencionales bajo "Condiciones de procedimiento generales". Sólo por mencionar unos cuantos ejemplos, un grupo protector de amino puede

seleccionarse a partir del grupo que comprende (especialmente que consiste en) acilo (especialmente el residuo de un ácido carbónico orgánico unido por medio de su grupo carbonilo, o un ácido sulfónico orgánico unido por medio de su grupo sulfonilo), arilmetilo, mercapto eterificado, 2-acil-alquen-1-ilo inferior, sililo o N-alquilo inferior-pirrolidinilideno. Los grupos protectores de amino preferidos son alcoxilo inferior-carbonilo, especialmente terc-butoxicarbonilo (Boc), fenil-alcoxilo inferior-carbonilo, tal como benciloxycarbonilo, fluorenil-alcoxilo inferior-carbonilo, tal como fluorenilmetoxycarbonilo, 2-alcanoilo inferior-alqu-1-en-2-ilo inferior, y alcoxilo inferior-carbonil-aqu-1-en-2-ilo inferior, siendo más preferidos isobutirilo, benzoilo, fenoxiacetilo, 4-terc-butilfenoxiacetilo, N,N-dimetilformamidinilo, N-metilpirrolidin-2-ilideno, o especialmente terc-butoxicarbonilo.

Arilo no sustituido o sustituido es preferiblemente un resto arilo mono o policíclico, especialmente monocíclico, bicíclico o tricíclico, con de 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenilo (muy preferido), naftilo (muy preferido), indenilo, fluorenilo, acenaftilenilo, fenilenilo o fenantrilo, y está no sustituido o sustituido con uno o más, especialmente de uno a tres restos, preferiblemente seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alquenilo C₁-C₇, alquinilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, tal como trifluorometilo, halógeno, especialmente flúor, cloro, bromo o yodo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, feniloxilo, naftiloxilo, fenil o naftilalcoxilo C₁-C₇, alcanoiloxilo C₁-C₇, fenil o naftilalcanoiloxilo C₁-C₇, amino, mono o di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenilalquil C₁-C₇, naftilalquil C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇ y/o fenil o naftilalcanoil C₁-C₇)amino, carboxilo, alcoxil C₁-C₇-carbonilo, fenoxycarbonilo, naftiloxycarbonilo, fenilalquiloxil C₁-C₇-carbonilo, naftilalcoxil C₁-C₇-carbonilo, carbamoilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenilalquil C₁-C₇, y/o naftilalquil C₁-C₇)amino-carbonilo, ciano, sulfo, sulfamoilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenilalquil C₁-C₇, y/o naftilalquil C₁-C₇)amino-sulfonilo y nitro.

Las sales son especialmente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula XIV, o generalmente sales de cualquiera de los productos intermedios mencionados en el presente documento, en las que no se excluyen sales por razones químicas que el experto en la técnica entenderá fácilmente. Se pueden formar donde haya grupos formadores de sales, tales como grupos básicos o ácidos, que puedan existir en una forma disociada al menos parcialmente, por ejemplo en un intervalo de pH de 4 a 10 en disoluciones acuosas, o pueden aislarse especialmente en una forma sólida, especialmente cristalina.

Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente son ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de fórmula XIV, o de cualquiera de los productos intermedios mencionados en el presente documento, con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, imino o amino), especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxi-maleico, ácido metil-maleico, ácido benzoico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil, N-etil o N-propilsulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

En presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxilo o sulfo, también pueden formarse sales con bases, por ejemplo sales de metales o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo las sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio con amoniaco o con aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietilamina o tri-(2-hidroxi-etil)amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etilpiperidina o N,N'-dimetilpiperazina.

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de fórmula XIV, o cualquiera de los productos intermedios mencionados en el presente documento, también puede formar sales internas.

Para fines de aislamiento o purificación de los compuestos de fórmula XIV, o en general para cualquiera de los productos intermedios mencionados en el presente documento, también es posible utilizar sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres de fórmula XIV (donde sea aplicable, comprendidas en preparaciones farmacéuticas), y por tanto, se prefieren éstas, al menos en el caso de los compuestos de fórmula XIV.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos y los productos intermedios en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que pueden usarse como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o sales de los mismos, cualquier referencia a los "compuestos", "materiales de partida" y "productos intermedios", anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, especialmente a los compuestos de fórmula XIV, se debe entender que también se refieren a una o más sales de los mismos, o a una mezcla de un compuesto libre, producto intermedio, o material de partida correspondiente, y una o más sales de los mismos, cada uno de los cuales pretende incluir también cualquier solvato, precursor metabólico tal como éster o amida del compuesto de fórmula XIV, o una sal de cualquiera o más de los mismos, como sea apropiado y conveniente, y si no se menciona explícitamente de otra manera. Pueden

obtenerse formas de cristal diferentes, y entonces también se incluyen.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, materiales de partida, productos intermedios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos, y similares, esto pretende significar uno (preferido) o más compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos, o similares individuales, y cuando se utiliza el singular o el artículo indefinido ("un", "uno"), no pretende excluirse el plural, sino que solamente significa preferiblemente "uno".

Los materiales de partida son especialmente los compuestos de fórmula I, III, VII, y/o XIII mencionados en el presente documento; los productos intermedios son especialmente los compuestos de las fórmulas II, II', IV, V, VI, VIII, VIII', IX, IX', X, X', X'', XI, XI', XI'', XII y/o XV.

- 10 La invención también se refiere a los métodos de síntesis de los productos intermedios de las fórmulas II, II', IV, V, VI, VIII, VIII', IX, IX', X, X', X'', XI, XI', XI'', XII y/o XV mencionados anteriormente, a partir de sus precursores respectivos, tal como se menciona anteriormente, incluyendo los métodos con las etapas individuales de una secuencia que conduzcan a un compuesto de fórmula XIV, más de una o todas las etapas de esta síntesis y/o sustancias farmacéuticamente activas, especialmente inhibidores de renina, lo más preferiblemente alisquireno,
- 15 incluyendo los métodos con las etapas individuales de una secuencia que conduzcan a un compuesto de fórmula XIV, más de uno o todos las etapas de esta síntesis y/o las sustancias farmacéuticamente activas, y/o su uso en la síntesis de los compuestos farmacéuticamente activos, tales como los inhibidores de renina, especialmente alisquireno.

Condiciones de procedimiento generales

- 20 Según el conocimiento del experto en la técnica sobre las posibles limitaciones en el caso de las reacciones individuales, se aplica lo siguiente en general a todos los procedimientos mencionados anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, mientras que se prefieren las condiciones de reacción mencionadas específicamente anteriormente o a continuación:

- 25 En cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, pueden usarse grupos protectores donde sea apropiado o se desee, incluso cuando esto no se mencione de una manera específica, para proteger a los grupos funcionales que no se pretenda que tomen parte en una reacción dada, y se pueden introducir y/o eliminar en las etapas apropiadas o deseadas. Por tanto, se incluyen como posibles las reacciones que comprendan el uso de grupos protectores, siempre que se describan reacciones sin mencionar específicamente la protección y/o desprotección en esta memoria descriptiva.

- 30 Dentro del alcance de esta divulgación, solo un grupo que se elimina fácilmente que no sea un constituyente del producto final deseado particular de fórmula XIV se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y las reacciones apropiadas para su introducción y eliminación, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, en "Protecting Groups", Philip J. Kocienski, 3ª edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, ISBN 3-13-137003-3, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden eliminar fácilmente (es decir, sin que se produzcan reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis, o alternativamente en condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática). Diferentes grupos protectores pueden seleccionarse, de modo que se puedan eliminar selectivamente en diferentes etapas, mientras que permanezcan intactos otros grupos protectores. Las alternativas correspondientes pueden seleccionarse fácilmente por el experto en la técnica, a partir de las que se dan en los trabajos de referencia convencionales mencionados anteriormente, o en la descripción de los ejemplos que se da en el presente documento.

- 50 Todas las etapas del procedimiento mencionadas anteriormente pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, preferiblemente las mencionadas de una manera específica, en ausencia, o habitualmente en presencia, de disolventes o diluyentes, preferiblemente disolventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores catiónicos, por ejemplo en la forma de H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente -100°C hasta aproximadamente 190°C, preferiblemente desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo de desde -80 hasta -60°C, a temperatura ambiente, de desde -20 hasta 40°C, o a la temperatura de reflujo, bajo presión

atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

Los disolventes de los que pueden seleccionarse los disolventes que sean adecuados para cualquier reacción particular incluyen aquéllos mencionados de una manera específica, o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanoatos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil-éter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo como cloruro de metileno o cloroformo, y amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de los mismos, por ejemplo disoluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procedimientos. Estas mezclas de disolventes también pueden usarse en el procesamiento, por ejemplo mediante cromatografía o división. Cuando se requiera o se desee, pueden usarse disolventes libres de agua o absolutos.

Cuando se requiera, el tratamiento final de las mezclas de reacción, especialmente con el objeto de aislar los compuestos o productos intermedios deseados, sigue los procedimientos y pasos habituales, por ejemplo seleccionados a partir del grupo que comprende, pero no se limita a, extracción, neutralización, cristalización, cromatografía, evaporación, secado, filtración, centrifugación, y similares.

La invención también se refiere a las formas del procedimiento en donde se utiliza un compuesto que se pueda obtener como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento como material de partida, y se llevan a cabo las etapas del procedimiento restantes, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el procedimiento de acuerdo con la invención bajo las condiciones del procedimiento, y se procesa adicionalmente *in situ*. En el procedimiento de la presente invención, preferiblemente se usan los materiales de partida que den como resultado los compuestos de fórmula XIV que se describen como preferidos. Se da una preferencia especial a las condiciones de reacción que sean idénticas o análogas a las mencionadas en los Ejemplos. La invención también se refiere a los compuestos de partida e productos intermedios novedosos descritos en el presente documento, especialmente aquéllos que conduzcan a los compuestos mencionados como preferidos en el presente documento.

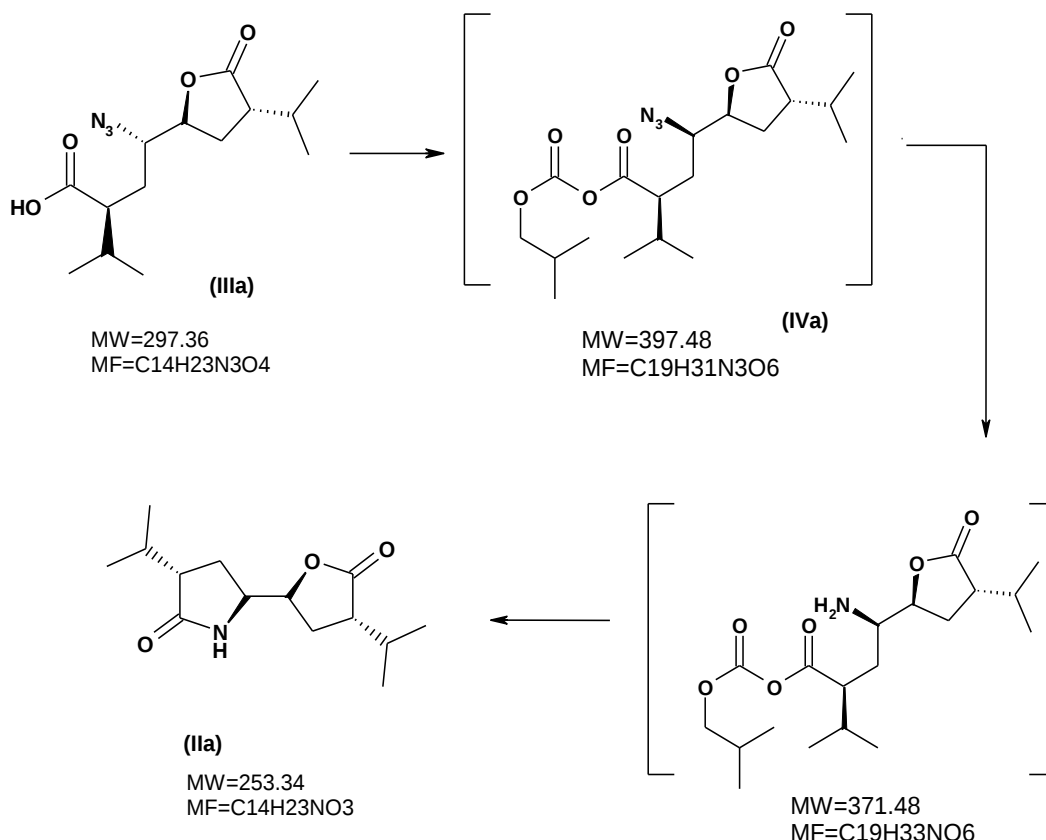
La invención se refiere especialmente a cualquiera de los métodos descritos anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, que conduzcan al alisquireno, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance, mientras que, por otra parte, representan las realizaciones preferidas de las etapas de reacción, productos intermedios, y/o el procedimiento de fabricación de alisquireno, o las sales del mismo.

Cuando se menciona en los Ejemplos, "Boc" significa terc-butoxicarbonilo.

Ejemplos

1) Preparación de la lactama-lactona de fórmula (II) por medio de anhídrido [3-isopropil-5-(4-isopropil-5-oxo-tetrahydro-furan-2-il)-pirrolidin-2-ona] (IIa).



Se disuelven 26,45 g (88,9 mmol) del compuesto **IIIa**, en 150 ml de tolueno. Se disuelven 10,35 g (102,3 mmol) de trietilamina en 10 ml de tolueno, y se añaden a la disolución del material de partida a temperatura ambiente. Luego esta disolución se enfría a 0-5°C. A esta temperatura, se añade una disolución de 13,97 g de clorofornato de isobutilo disueltos en 10 ml de tolueno durante 25 minutos. Después de 30 minutos de agitación a 0-5°C, se permite que la suspensión se caliente a temperatura ambiente.

Se transfiere el recipiente de reacción a la estación de hidrogenación, y se hidrogena allí mediante la adición de 5 g de Pd/C, al 5%, Engelhard 4522. Después de 21 h, se filtra entonces la suspensión de la reacción. Se diluye el filtrado con 150 ml de agua, y la fase orgánica se separa. Después de lavar con agua, se evapora la fase orgánica. Se disuelve el material en bruto a reflujo en 40 ml de acetato de etilo y 20 ml de heptano, hasta que se obtiene una disolución transparente. Se deja enfriar la disolución a temperatura ambiente. La cristalización empieza casi inmediatamente, y se termina mediante agitación durante 21 horas adicionales a 23-25°C. Se enfría la suspensión hasta 0-5°C, y se continúa la agitación durante 3 horas adicionales a esta temperatura. Después de la filtración, se lava el producto **IIa** con 30 ml de una mezcla fría de heptano/acetato de etilo, 2:1, y se seca a vacío a 40°C.

Una determinación de rayos-X de cristal individual confirma que la configuración absoluta en los cuatro estereocentros es (S,S,S,S).

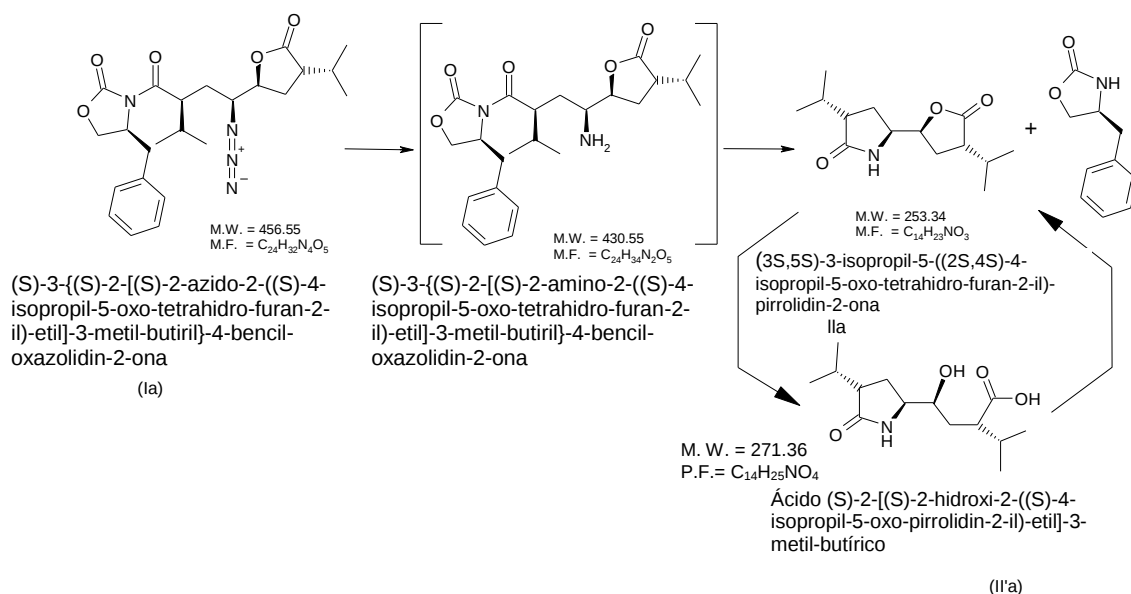
P. f.: 136-138°C, transparente, incolora.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,04 (s,1H), 4,22-4,16 (m,1H), 3,51-3,46 (m,1H), 2,55-2,51 (m,1H), 2,44-2,38 (m,1H), 2,17-2,09 (m,3H), 2,07-1,99 (m,1H), 1,94-1,87 (m,1H), 1,80-1,73 (m,1H) 0,99-0,97 (d, 3H), 0,95-.93 (d,3H), 0,91-0,89 (d,3H), 0,85-0,84 (d,3H)

EM: MH⁺ = 254.

IR: 1775 = Lactona, 1704 = Lactama, cm⁻¹ (FTIR-Microscopio en transmisión).

2) Preparación alternativa de la lactama-lactona de fórmula (II) por medio de hidrogenación directa [3-isopropil-5-(4-isopropil-5-oxo-tetrahydro-furan-2-il)-pirrolidin-2-ona] (IIa)



Se cargan 9,0 g (19,7 mmol) del compuesto **Ia**, y 1,08 g de paladio/C (al 5%), junto con 55 ml de tolueno, en un matraz de hidrogenación. Se lleva a cabo la hidrogenación a temperatura ambiente y a presión normal. Después de 24 h, se controla la conversión, y está completa. Se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de un auxiliar de filtro, y se lava con tolueno para eliminar el catalizador. Se evapora el tolueno a vacío para dar un sólido cristalino blanco, el cual consiste en una mezcla del compuesto **IIa** y el auxiliar de Evans.

Para separar el compuesto **IIa** deseado a partir del auxiliar, se disuelve el sólido cristalino (9,03 g) en 50 ml de tolueno. A la disolución transparente e incolora resultante se le añaden, a temperatura ambiente, 20 ml de una disolución de hidróxido de sodio 2 N. Se agita la emulsión resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Ahora el producto deseado está en la fase acuosa básica como la sal sódica, y el auxiliar se queda en la fase de tolueno. Se lava la fase acuosa tres veces con 20 ml de tolueno para extraer completamente el auxiliar. Entonces se acidifica la fase acuosa con 70 ml de ácido cítrico al 10%, para ajustar el pH a 3. Durante la acidificación, se precipita el hidroxi-ácido de lactama **II'a**. Después de agitar durante 30 minutos adicionales, se filtran los cristales y se secan a vacío, para dar un polvo cristalino blanco del compuesto **II'a**.

P. f.: 152-155°C.

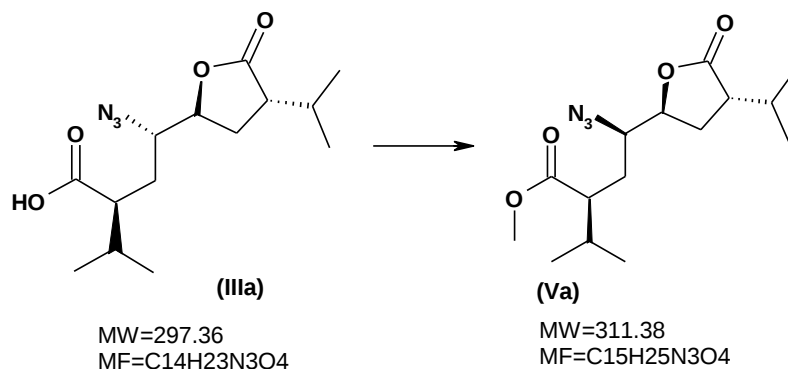
¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,78 (d,3H), 0,87-0,91 (3xd,9 H), 1,36 (m,1H), 1,52 (m,1H), 1,72-1,85 (cm,3H), 1,91-1,98 (m,1H), 2,19-2,24 (m,1H), 2,33-2,38 (m,1H), 3,10-3,18 (m,1H), 3,21-3,25 (m,1H), 4,73 (amplia, 1H,-OH), 7,55 (sa, 1H, NH), 12,03 (amplia, 1H, CO₂H).

IR: 1730, 1702, 1661, cm⁻¹ (FTIR-Microscopio en transmisión).

EM: MH⁺ = 272.

Entonces se disuelve el compuesto **II'a** (3,65 g) de nuevo en tolueno, y se trata con cantidades catalíticas del monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,25 g) a 50°C. Después de 5 horas (control de cromatografía en capa fina) se convierte el ácido hasta la lactama-lactona **IIa** deseada. Se extrae la fase de tolueno dos veces con 50 ml de agua, y entonces se evapora la fase de tolueno a vacío, para dar, después del secado, el compuesto cristalino blanco **IIa**, con un punto de fusión de 136-138°C. Los datos espectroscópicos son idénticos a los del material del ejemplo n.º 1).

3) Preparación del éster metílico del "azido-ácido" de fórmula (Va)

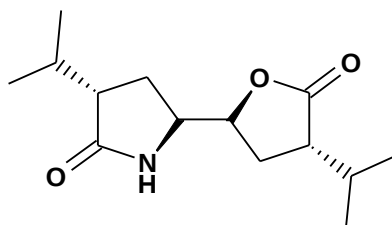


Se disuelven 3,0 g (10,1 mmol) del **IIIa** en 15 ml de dicloro-metano a temperatura ambiente. Se añaden 1,66 g (11,1 mmol) de 3-metil-1-p-tolil-triazeno a temperatura ambiente durante 25 minutos. Después de la adición, se deja agitando la disolución de la reacción a 20-25°C a lo largo de un período de 2 horas. Durante la reacción, se produce gas nitrógeno. Para el procesamiento, se añaden 30 ml de agua a la disolución. Se lava la fase orgánica con 30 ml de HCl 1 N (15 ml, dos veces), y 30 ml de NaHCO₃ al 8% (15 ml, dos veces). Se lava la fase orgánica hasta un pH neutro con 45 ml de agua (15 ml, tres veces), y se evapora para proporcionar el **Va** como un aceite amarillo, el cual se cristaliza en la nevera.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): 4,40-4,36 (m,1H), 3,70 (s,3H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,68-2,62 (m,1H), 2,52-2,47 (m,1H), 2,18-2,10 (m, 3H), 1,98-1,93 (q,1H), 1,89-1,82 (m,1H), 1,74-1,67 (m,1H), 1,02-1,00 (d, 3H), 0,94-0,91 (m, 9H).

CG/EM: MH⁺ = 312.

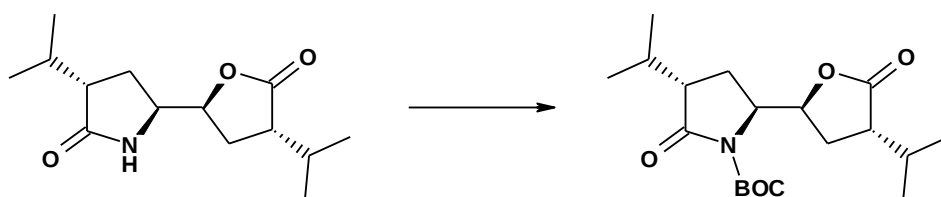
3b) Hidrogenación del éster metílico de "azido-ácido" de las Fórmulas (Va) a (IIa)



(IIa)

Se disuelven 1,5 g del (Va) (4,8 mmol) en 15 ml de tolueno. Se añaden 0,3 g de Pd/C (al 5%), catalizador (Engelhard 4522), y se lleva a cabo la hidrogenación a temperatura ambiente y a presión normal durante 24 h, después de lo cual se completa la absorción de hidrógeno. Se filtra el catalizador, y se evapora el filtrado a vacío, para dar un polvo blanco, el cual es idéntico de acuerdo con la ¹H-RMN, IR, y Tlc, al compuesto (IIa).

4) Preparación de la lactama-lactona Boc-prottegida de fórmula (VIa)



(IIa)

(VIa)

Se disuelven juntos 14 g de la lactama-lactona **IIa** (55,3 mmol) y 6,7 miligramos de dimetil-amino-piridina (0,055 mmol) en 100 ml de acetato de isopropilo. A esta disolución se le añaden 5,6 g (55,3 mmol) de trietilamina. Se

calienta esta disolución a una temperatura interna de 40-45°C. A esta temperatura, se le añade una disolución de 13,3 g (60,8 mmol) de dicarbonato de dierc-butilo en 60 ml de acetato de isopropilo durante un tiempo de 30 minutos. Se deja agitando la disolución de la reacción durante la noche a 40-45°C.

- 5 Después de este tiempo, se enfría la disolución de la reacción hasta temperatura ambiente, y se diluye con 160 ml de heptano. Entonces se enfría la suspensión hasta 0-5°C, y se continúa la agitación a esta temperatura durante 5 horas. Después de la filtración, se lava la torta del producto con 50 ml de heptano/acetato de etilo frío, y se seca a vacío a 40°C.

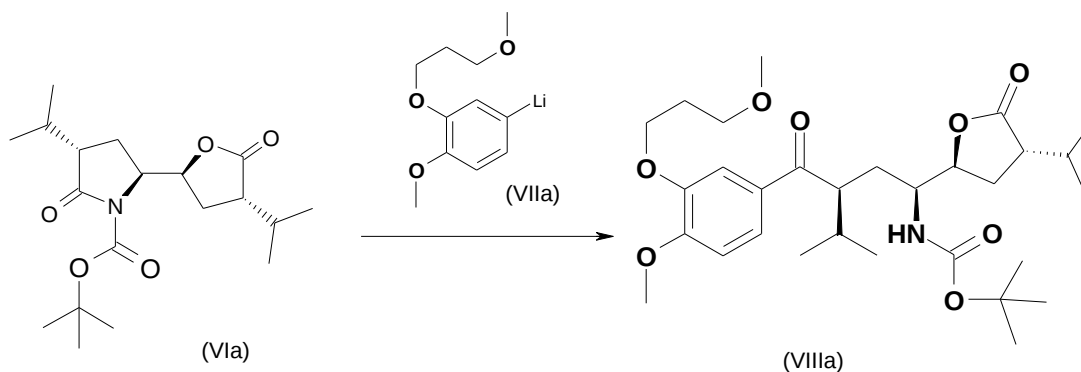
^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): 4,52-4,48 (m,1H, 4,34-4,29 (m,1H), 2,68-2,62 (m,1H), 2,55-2,49 (m,1H), 2,24-2,08 (m,4H), 2,03-1,94 (m,1H), 1,81-1,75 (m,1H), 1,52 (s,9H), 1,02-0,98 (pst,6H), 0,92-0,91 (d,3H, 0,85-0,84 (d,3H).

- 10 EM: $\text{MH}^+ = 354$

IR : 1777-1760 Lactama/Lactona/Boc, 1185 Boc cm^{-1} (FTIR-Microscopio en transmisión).

P. f.: 144-145°C, transparente, incoloro.

5) Reacción de Boc-lactama-lactona (VIa) con aril-Li-compuesto (VIIa) en el compuesto (VIIIa)



- 15 Se disuelven 8,56 g (31,12 mmol) de bromuro de arilo (VII'a) en 125 ml de tetrahidrofurano en un primer matraz. Se enfría la disolución a una temperatura interna de -70°C. A esta disolución se le añaden, durante un tiempo de 1 hora, 19,8 ml (31,69 mmol) de n-butil-litio, disolución 1,6M en hexano. Se convierte entonces la disolución de la reacción hasta un color rosado-rojo. Se deja agitando la disolución durante 1 h a -70°C.

- 20 Se disuelven 10,0 g de Boc-lactama-lactona (VIa) (28,29 mmol) en 125 ml de tetrahidrofurano seco en un segundo matraz. Se enfría la disolución a una temperatura interna de -50°C bajo una corriente de argón. A esta disolución se le añade la disolución del compuesto de aril-litio (VIIa) (del matraz número 1) de -55°C a -50°C, durante un tiempo de 30 minutos.

Se agita entonces la mezcla de reacción a -50°C durante 3 horas. Se enfría la reacción hasta una temperatura de -70°C durante la noche.

- 25 Al día siguiente, se prepara una segunda parte del compuesto de aril-litio con 1,28 g de bromuro de arilo (VII'a), (4,65 mmol), y 3 ml de n-butil-litio, de la misma manera que se describió, y se añaden a una temperatura interna de -50°C, durante un tiempo de 10 minutos, a la mezcla de reacción. Se deja agitando la mezcla de reacción durante 4 h a -50°C.

- 30 Para el procesamiento, se pone la mezcla de reacción sobre una mezcla de 125 ml de tolueno y 250 ml de una disolución de ácido cítrico al 10% en agua, a 0-5°C, durante 20 minutos. La extinción es exotérmica. Se lava la fase orgánica con 150 ml de ácido cítrico, al 10% en agua (75 ml, dos veces), y 150 ml de NaHCO_3 [8%], (75 ml, dos veces). Se lava la fase orgánica hasta un pH neutro con 150 ml de agua (75 ml, dos veces), y se evapora para proporcionar el compuesto (VIIIa) en bruto, como un sólido amorfo casi blanco.

- 35 Para purificar el compuesto deseado, se disuelve una parte del sólido (6,72 g, 12,22 mmol) en 60 ml de etanol. A la disolución incolora transparente resultante, se le añaden, a 0-5°C, 28 ml de una disolución de hidróxido de litio 1N, durante un tiempo de 20 minutos. Se deja calentar esta mezcla hasta temperatura ambiente (21°C), y se agita a esta temperatura durante un período de 1 hora. Después de este tiempo, se evaporan parcialmente el agua y el etanol, y se diluye el precipitado resultante con 100 ml de agua y 50 ml de tolueno, para dar una disolución transparente. El

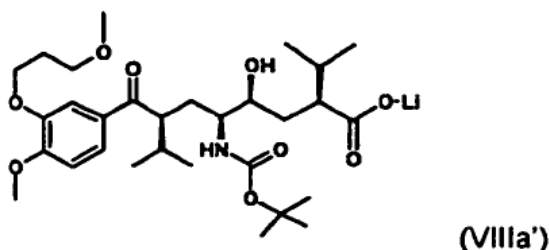
producto deseado está ahora en la fase acuosa básica. Se lava la fase de agua con 150 ml de tolueno (50 mililitros, tres veces). A la fase de agua se le añaden 75 ml de acetato de etilo. A esta mezcla de reacción, se le añaden 7,1 g (33,66 mmol) de ácido cítrico. El producto protonado está ahora en la fase orgánica. Se deja agitando la mezcla a temperatura ambiente al principio, y después posteriormente a 50°C. Después de 12 horas de agitación, se añaden 3,6 g de ácido cítrico (17,1 mmol) a la mezcla, y se continúa la agitación a 50°C durante 24 h. Luego se separa la fase de agua, y se añaden 7,1 g de ácido cítrico en 50 ml de agua a la disolución orgánica. Se agita entonces la disolución bifásica durante 6 horas adicionales a 50°C. Se separan las fases, y se añaden de nuevo 7,1 g de ácido cítrico en una disolución acuosa. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a una temperatura interna de 50°C. Para el procesamiento, se añaden 50 ml de agua a la disolución de la reacción a temperatura ambiente. Se lava la fase orgánica con 50 ml de agua (25 ml, dos veces), y 50 ml de NaHCO₃ [al 8%], (25 ml, dos veces). Se lava la fase orgánica hasta un pH neutro con 50 ml de agua (25 ml, dos veces), y se evapora, para proporcionar el (VIIIa) como un aceite muy viscoso.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): (2 rotámeros), 7,5_{2-7,50} (d,1H), 7,37 (s,1H), 7,04-7,02 (d,1H), 6,99 (s,1H), 4,35-4,31 (m,1H), 4,06-4,04 (t,2H), 3,83 (s,3H), 3,49-3,46 (m,3H), 3,25 (s,3H), 2,51-2,49 (m,1H), 2,05-1,95 (m, 4H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,63-1,58 (t,1H), 1,25 (s,9H), 0,97-0,95 (d, 3H), 0,92-0,91 (d,3H), 0,86-0,84 (d,3H), 0,83-0,81 (d,3H), 0,80-0,78 (d,3H).

EM: [MH – Boc]H⁺ = 450.

R_f = 0,45 (heptano: EtOAc = 1:1).

5a) Purificación del compuesto de fórmula (VIIIa) por medio de formación de sal, para dar la sal de Li cristalina (VIIIa')



Se disuelven 30 g (55 mmol) del compuesto de fórmula (VIIIa) en bruto, en 120 ml de etanol, para dar una disolución transparente. Se enfría la disolución hasta 0°C, y se añaden lentamente 110 mmol de LiOH (2,65 g en 100 ml de agua) con agitación durante 45 minutos. La reacción es ligeramente exotérmica. Después de 2 h, un control de HPLC muestra la conversión completa del material de partida en el compuesto de Li de hidroxi-ácido (VIIIa'). Se evapora parcialmente la disolución turbia ligeramente amarilla mediante la destilación de aproximadamente 100 ml de una mezcla de etanol-agua. Se extrae la disolución en agua concentrada residual de la sal de Li dos veces con acetato de etilo (100 ml, dos veces). Se retroextraen las fases de acetato de etilo combinadas, que ahora contienen a la sal de Li (XII), con 50 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio. Luego se evapora la fase orgánica a vacío para dar 33,0 g de una espuma, la cual se disuelve en 30 ml de di-isopropil-éter. A esta disolución se le añaden, a 0°C, 60 ml de heptano normal (mezcla de isómeros). Se siembra la mezcla y se pone en la nevera durante la noche. El material cristalino formado se filtra y se lava con dos porciones (30 ml, dos veces) de heptano normal frío, y se seca en el horno a vacío durante la noche, para obtener un polvo cristalino blanco.

P. f.: 62-70°C (intervalo de fusión).

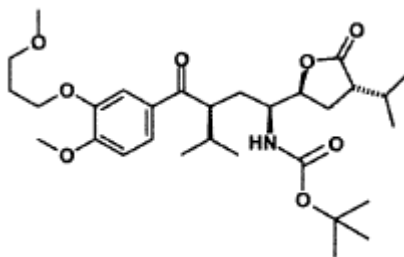
EM: [M-Li] = 566; sal de Li: MH⁺: 574.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆): a temperatura ambiente, mezcla de rotámeros (aproximadamente 1:3): 7,58 (d,min.), 7,5 (d, may.), 7,43 (s.a, min.), 7,38 (s.a., may.), 7,05 (d, min.), 6,98 (d,may.), 6,1 (a.d, -OH, min. +may.), 4,03 (a.m., -OCH₂), 3,82 (s, -OCH₃), 3,5-3,35 (a.m., -OCH₂, +H₂O), 3,22 (s, -OCH₃), 3,05 (a.m, 1H), 2,0-1,9 (a.m,3H), 1,85-1,7 (a.m,3H), 1,65-1,55 (a.m, 1H), 1,4-1,3 (a.m, 4H), 1,28 (Boc, may.), 0,95 (Boc, min.), 0,85-0,72 (m,12 H + heptano).

a 300° Kelvin: 7,52 (a.d, 1H), 7,45 (a.d, 1H), 7,0 (2d, 1H).

IR: 3350 (a, NH,OH), 2960, 2932, 2873 (s, como CH_n), 1686 (C=O), 1581 (como COO⁻), 1515 (amida, aromática), 1428 (si.CO⁻), 1267 (C-O), 1174 (C-O-Boc), [cm⁻¹].

5b) Reacción de la Boc-lactama-lactona (VIa) por medio de la especie de aril-alkil-Mg (VIIb) en el compuesto (VIIIa)

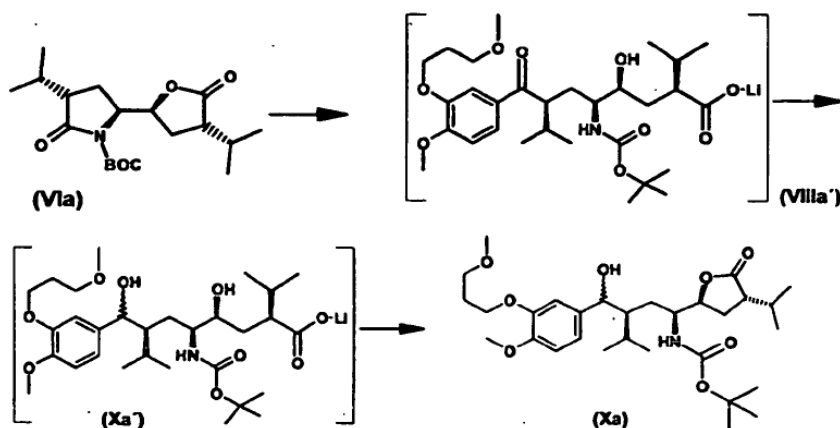


(VIIIa)

Se carga un matraz seco (número 1, 100 ml) con 100 ml de tetrahidrofurano seco, el cual entonces se enfría hasta 0°C bajo argón. Cuando la temperatura alcanza 0°C, se añaden 6,25 ml de una disolución de cloruro de isopropil-magnesio (2,0 molar en tetrahidrofurano = 12,5 mmol). Entonces se añaden 7,5 ml de una disolución de n-butil-litio (1,6 molar en hexano normal = 12,5 mmol) mediante una jeringa durante 10 minutos. Se agita la mezcla de reacción a 20-25°C durante 30 minutos. Después de ese tiempo, se añade por goteo una disolución del compuesto (VII'), X = Br, 2,75 g (10 mmol) en 7,5 ml de tetrahidrofurano seco a la mezcla de reacción durante 15 minutos a 25°C, la cual es ligeramente exotérmica con desprendimiento de gas. Se enjuaga el embudo de goteo con 2 ml de tetrahidrofurano, y después se agita la mezcla de reacción a 25°C durante cuando menos 3 h, seguido por un análisis de HPLC para verificar la conversión del VII'. En un segundo matraz (número 2), se cargan 3,53 g (10 mmol) del compuesto (VIa), junto con 22,5 ml de tetrahidrofurano seco bajo argón. Entonces la disolución se enfría hasta -10°C. A la suspensión del (VIa) en el matraz Número 2, se le añade la especie de aril-alkilo (VIIb), por medio de un tubo de Teflón durante un período de tiempo de 1 a 2 horas bajo una presión de argón. Entonces se agita la mezcla de reacción a -10°C durante 15 horas adicionales.

Después de que el análisis de HPLC muestra la conversión completa del (VIa), se extingue la mezcla de reacción sobre una mezcla de disolventes de 25 ml de terc-butil-metil-éter y 22 ml de agua conteniendo 3,22 ml de ácido acético, con agitación vigorosa a 0°C durante 30 minutos. Luego la fase acuosa se separa, y la fase orgánica se extrae tres veces con 15 ml de agua (45 ml en total). Se evapora entonces la fase orgánica a vacío hasta obtener un residuo oleoso. El residuo de nuevo se disuelve en 35 ml de etanol, y se trata a 0°C con una disolución acuosa de 0,48 g de hidróxido de litio en 20 ml de agua con agitación durante 5 h, para dar la sal de litio (VIIIa'). Luego se concentra la mezcla de reacción a vacío para eliminar la mayor parte del etanol, y entonces se diluye con 35 ml de agua y 20 ml de terc-butil-metil-éter, y se agita durante 5 minutos. La fase orgánica se separa, y se extrae de nuevo la fase acuosa con 20 ml de terc-butil-metil-éter. Las fases orgánicas combinadas contienen los productos secundarios aromáticos lipofílicos no deseados, mientras que la fase acuosa contiene la sal de litio deseada (VIIIa'). Se neutraliza la fase acuosa básica mediante la adición de 5,3 g de ácido cítrico sólido con agitación, seguido por la adición de 40 ml de acetato de etilo. Se separa la fase acuosa neutralizada y se sustituye por 3,2 g de ácido cítrico adicional disuelto en 30 ml de agua. Se agita entonces la mezcla de reacción vigorosamente durante 2 h a 65°C para lograr la lactonización. Después de que el control de HPLC muestra la lactonización completa, se añaden lentamente 45 ml de una disolución saturada de bicarbonato de sodio con agitación. Se detiene la agitación, y se retira la fase acuosa, mientras que se lava de nuevo la fase orgánica, que contiene el producto (VIIIa) dos veces con 25 ml de agua (50 ml en total). Finalmente, se evapora la fase orgánica a vacío para dar un residuo viscoso y muy pegajoso (VIIIa), el cual es puro de acuerdo con el análisis de HPLC.

5c) Reacción de la Boc-lactama-lactona (VIa) y la especie de aril-Li (VIIa) por medio del compuesto de fórmula (VIIIa') en el compuesto (Xa), por medio de reducción con borohidruro de sodio sin pasar por el (VIIIa)



Se seca un matraz de tres cuellos de 750 ml bajo un flujo de argón mediante calentamiento a 150°C. Después de enfriar bajo argón a temperatura ambiente, se carga el matraz con 25 g de bromuro (90,8 mmol). Luego se disuelve el sólido mediante la adición de 440 ml de tetrahidrofurano seco (tamiz molar). Se enfría entonces esta disolución hasta -78°C. A esta temperatura, se añade lentamente una disolución de n-butil-litio (1,6 molar) en hexano normal (57 ml) durante 30 minutos, para dar una disolución incolora transparente. Se mantiene la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 hora. Después de ese tiempo, un control de HPLC muestra el intercambio completo de metalación-halógeno, junto con de aproximadamente el 10 al 15% del producto de homo-acoplamiento.

En un segundo matraz, se enfrían 26,73 g (75,6 mmol) del compuesto-Boc (VIa) disueltos en 440 ml de tetrahidrofurano seco (sobre un tamiz molar), hasta -70°C. A esta disolución se le añade, bajo presión de argón, la especie de Li (VIIa) del matraz 1 dentro de 15 minutos, para dar una disolución transparente casi incolora. Después de 20 minutos, un control de HPLC muestra la conversión completa del (VIa). La mezcla de reacción se extingue sobre una mezcla bifásica de 600 ml de una disolución acuosa de ácido cítrico (al 10%) y 500 ml de terc-butil-metil-éter a 0°C con agitación vigorosa.

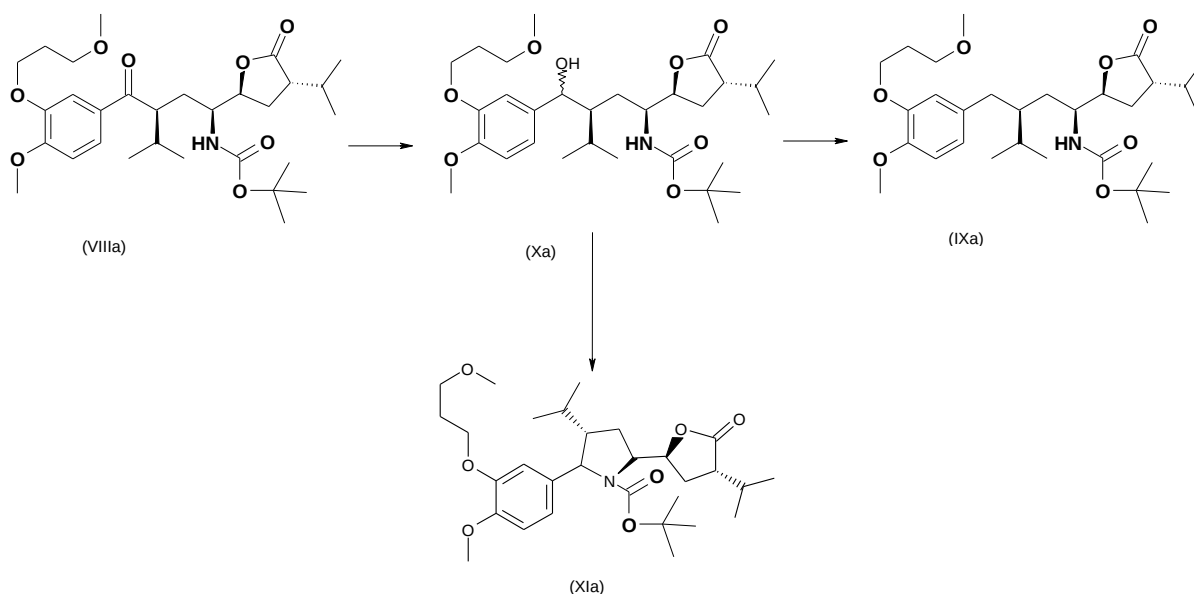
Se extrae la fase acuosa con 250 ml de terc-butil-metil-éter. Se lavan las fases orgánicas combinadas dos veces con (200 ml, dos veces) de ácido cítrico acuoso, después dos veces con (200 ml, dos veces) de bicarbonato de sodio (al 10%), y finalmente con 200 ml, dos veces de agua. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, y se evapora a vacío, para dar un aceite espeso.

Entonces se disuelve este aceite (48,6 g) en 500 ml de etanol, para dar una disolución incolora. A esta disolución se le añaden, a 0°C, 151 ml de una disolución 1 molar de hidróxido de litio (0,151 moles) con agitación. Se calienta la mezcla de reacción lentamente hasta temperatura ambiente, y, después de 2 h, está completa la apertura del anillo de lactona (HPLC), para dar la sal de litio (VIIIa').

A esta disolución se le añaden, a 40°C, pequeñas porciones de borohidruro de sodio (3,8 g, 100 mmol) durante un período de 2 horas. El control de HPLC muestra, después de 5 h, una conversión del 66% del material de partida. Se añaden 756 miligramos adicionales (20 mmol) de NaBH₄, y se continúa la agitación a 40°C durante la noche. Un análisis de HPLC muestra la conversión completa hasta la mezcla epimérica del (Xa'). La mezcla de reacción se enfría a 0°C, y se destruye el exceso de borohidruro mediante la adición lenta de 400 ml de una disolución acuosa de ácido cítrico (a aproximadamente el 10%) a 0°C, con agitación, para llegar a un pH de 3. Se observa un fuerte desprendimiento de gas de hidrógeno. Se concentra la mezcla de reacción a vacío para eliminar el etanol. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, y se mezcla de nuevo la fase de acetato de etilo con 300 ml de una disolución acuosa de ácido cítrico, y después se calienta a 50-60°C durante 12 h, mediante lo cual, tiene lugar la lactonización, para dar los dos alcoholes epiméricos (Xa) después de la separación de fases y de la evaporación, como un aceite espeso, el cual se cristaliza en una mezcla de terc-butil-metil-éter/heptano, para dar un sólido cristalino blanco en una proporción de 95:5.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con las mezclas epiméricas del (Xa).

6) Preparación del compuesto (IX), (penúltimo precursor), mediante la hidrogenación directa del compuesto de fórmula (VIIIa)

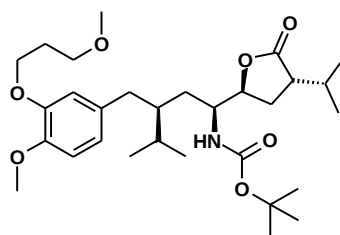


Se disuelven 2,75 g (5 mmol) del compuesto de fórmula (VIIIa) en 30 ml de una mezcla de etanol:ácido acético (2:1), y se añaden 0,35 g del catalizador de Pd-C (al 10%), Engelhard 4505. Se lleva a cabo la hidrogenación a 50°C y a una presión de 5 bar. Después de 10 h, la muestra indica una conversión incompleta. Se añade una cantidad adicional de catalizador (0,35 g), y se continúa la hidrogenación. Después de 46 h, se convierte casi todo el material de partida. Se filtra la mezcla de reacción y se lava con etanol, y se evapora el filtrado a vacío, para dar un aceite casi incoloro. Se disuelve la mezcla del producto en bruto en tolueno, y se lava tres veces con 25 ml de una disolución saturada de NaHCO₃, para neutralizar el ácido acético y extraerlo hacia la fase acuosa. Después de la evaporación del tolueno a vacío, se obtiene un aceite viscoso casi incoloro (2,21 g). La cromatografía en capa fina (SiO₂), heptano:acetato de etilo (1:1)) de esta mezcla, muestra cuatro manchas diferentes además de pequeñas cantidades del material de partida (VIII, R_f = 0,45), que se visualizan rociando con el reactivo de Dragendorff. La mancha en la parte superior con la R_f = 0,60 es el compuesto deseado (IXa). Las dos manchas con la R_f 0,33 y 0,40, son los dos diferentes epímeros del derivado de alcohol (Xa). La mancha con la R_f 0,55 es el compuesto (XI) que se forma a partir de los compuestos epiméricos (Xa) con la R_f 0,33 y 0,40 en condiciones ácidas (AcOH) a una temperatura más alta, o con resina de intercambio iónico a temperatura ambiente. Se podrían observar comportamientos similares en la HPLC.

Después de la cromatografía en columna de preparación de los 2,21 g de la mezcla cruda, se pueden recoger 20 fracciones puras del compuesto deseado (IXa), R_f = 0,60, que se cristalizan directamente en el aceite. El material cristalino se recrystaliza en heptano.

Compuesto (IXa)

P. f.: 78-79°C.



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,74-0,76 (2xd, 6H), 0,85-0,87 (d,3H), 0,92-0,94 (d,3H), 1,16-1,23 (ma,1H), 1,38, (s,9H,Boc), 1,5-1,65 (a-m, 2H), 1,95-2,15 (a-m, 5H), 2,50-2,35 (a-m, 1H), 2,45-2,52 (ma,1H), 2,50-2,59 (ma,1H), 3,28 (s,3H), 3,50 (t,2H), 3,70-3,80 (s+m,4H), 4,03 (t,2H), 4,28-4,35 (m,2H), 6,62 (d,1H), 6,67 (s,1H), 6,69 (d,1H)

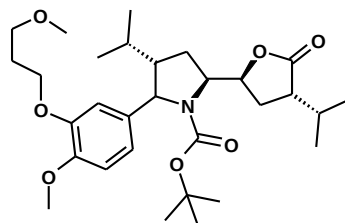
IR: 3358 (-NH), 1773 (lactona), 1705 (carbamato), 1518 (amida II) cm⁻¹;

(FTIR-microscopio en transmisión).

EM: $MH^+ = 535,7$.

Todas las otras "manchas" se aíslan y se caracterizan mediante los datos espectroscópicos:

La mancha en $R_f = 0,65$, corresponde al compuesto (XIa)



5

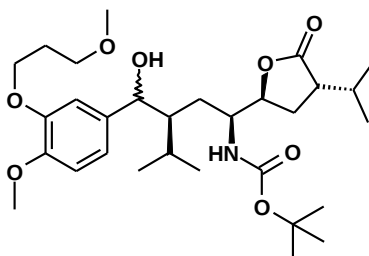
1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,77-0,79 (d,3H), 0,86-0,88 (d,3H), 0,88-0,90 (d,3H), 0,97-0,99 (d,3H), 1,10-1,30 (a-pico,9H,boc), 1,78-1,86 (m,1H), 2,0-2,06 (m,2H), 2,08-2,16 (ma, 3H), 2,50-2,60 (ma,1H), 3,27 (s,3H), 3,50 (t,2H), 3,77 (s,3H), 4,0-4,10 (ma,3H), 4,20-4,40 (a-pico, 2H), 6,72-6,74 (d,1H), 6,75-6,77 (d,1H), 6,83 (s,1H).

P. f.: 63-69°C.

10 IR: 3057, 2970, 1773 (lactona), 1688 (Boc), 1515, 1390, 1368 [cm^{-1}]

EM: $MH^+ = 534$; $M-NH_4^+ = 551$.

La mancha en $R_f = 0,40$, corresponde al compuesto (Xa)-epímero 1 (sin-epímero 1, de acuerdo con el análisis de la estructura de rayos-X)



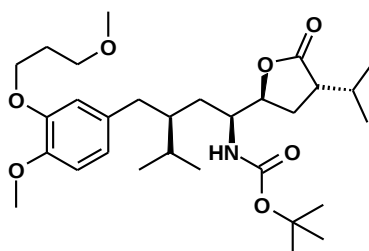
15

(Xa)

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 0,82-0,88 (3xd,9H), 0,92-0,94 (d,3H), 1,40 (s,9H), 1,80-1,93 (ma,2H), 2,03-2,11 (ma,4H), 2,37-2,45 (ma,1H), 3,32 (s,3H), 3,35 (t,2H), 3,83 (s,3H), 4,05-4,20 (ma,3H), 4,25 (d,1H), 4,60 (d,1H), 6,80 (d,1H), 4,83 (dd,1H), 6,95 (s,1H).

EM: $M + NH_4^+ = 569$; $M - H = 550$.

20 7) Preparación del compuesto (IXa), mediante la hidrogenación directa del compuesto de fórmula (VIIIa) en EtOH:H₂O (9:1), a presión normal y a temperatura ambiente, con Pd-C, al 10%, húmedo, JM-tipo 39:

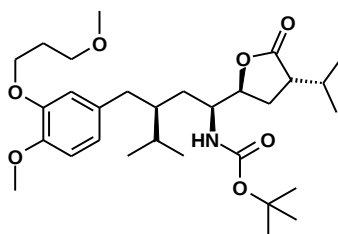


(IXa)

Se disuelven 5,5 g (10 mmol) del compuesto de fórmula (VIIIa) en una mezcla de 90 ml de etanol y 10 ml de agua. A la mezcla se le añaden 5 g del catalizador de Pd-C (al 10%), con un contenido de agua de aproximadamente 50%, de Johnson Matthey, tipo 39. Se agita la mezcla a temperatura ambiente y a presión normal durante 20 horas.

- 5 Después de ese tiempo, la conversión del compuesto (IXa) es del 98% y del 66% del compuesto (IXa) deseado, que se formó junto con el 29% de alcoholes epiméricos (Xa), y el 4% de pirrolidina-lactona (XIa). Se continúa con la hidrogenación bajo las mismas condiciones durante otras 48 horas sin catalizador adicional. Después de ese tiempo, se filtra el catalizador y se evapora el disolvente a presión reducida, para proporcionar un aceite (5,9 g), el cual contiene, de acuerdo con la HPLC, el 89% del compuesto (IXa), y el 5% de cada uno del compuesto (XIa) y el material de partida (VIIIa). Se trata el aceite y se agita a 0°C con 10 ml de heptano normal (mezcla de isómeros), y se siembra con una pequeña cantidad del compuesto (IXa), después de lo cual el producto empieza a cristalizarse. Se guarda el matraz en la nevera durante la noche, y durante otras 24 h a -18°C. Se filtra el producto y se lava con pequeños volúmenes de heptano normal muy frío, para dar, después del secado a vacío, el producto deseado, el cual es puro mediante HPLC, TLC, y ¹H-RMN.

- 15 8) Preparación del compuesto (Xa), (alcoholes epiméricos sin-anti), mediante la hidrogenación del compuesto de fórmula (VIIIa) en EtOAc a 6 bares, de 20°C a 60°C, con el catalizador de Pd-C, al 10 por ciento, en presencia de formato de potasio

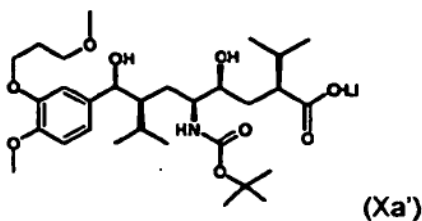


(IXa)

- 20 Se disuelven 22,0 g (40 mmol) del compuesto de fórmula (VIIIa) como un aceite, en 150 ml de acetato de etilo. Se añaden 10 g de Pd/C (al 10%), tipo Engelhard 4505, y 500 miligramos de formato de potasio, a los componentes ácidos reguladores del pH del catalizador. Se lleva a cabo la hidrogenación a 6 bar y a temperatura ambiente al principio, y posteriormente se aumenta a 60°C. Después de 8 días, se añade catalizador adicional (5 g), y después de 9 días la conversión es del 91%, y se forman dos alcoholes epiméricos en una proporción de 93:7 (sin:anti)
- 25 exclusivamente, sin ninguna hidrogenólisis adicional, para obtener el compuesto (IXa), o para la formación del compuesto (XIa). Se filtra el catalizador y el disolvente se evapora a vacío, para dar un aceite, el cual se cristaliza durante el reposo a temperatura ambiente (19,0 g). Se recristaliza este material en terc-butil-metil-éter (20 ml) y heptano normal (60 ml, mezcla de isómeros) a 20°C, y se siembra. Después de que la cristalización está casi completa (2 horas), se añaden 40 ml adicionales de heptano normal a 20°C con agitación durante 2 h, para dar
- 30 entonces, después del almacenamiento en la nevera durante la noche y de la filtración, del lavado con heptano normal frío, y del secado, el material cristalino blanco (proporción sin/anti = 93:7, HPLC).

P. f. de la mezcla de alcohol sin/anti: 69-71°C.

8) Preparación del compuesto (Xa'), (sal de hidroxí-ácido a partir del alcohol epimérico sin-anti (Xa))



(Xa')

- 35 1 gramo (1,8 mmol) de una mezcla epimérica de los alcoholes cristalinos (Xa) (proporción de aproximadamente 9:1), se disuelve en 10 ml de etanol. La disolución se enfría a 0°C, y se añade una disolución de hidróxido de litio (3,6 mmol) en agua (4 ml) con agitación. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción está completa. La mayor parte del etanol se remueve mediante destilación, y la fase acuosa residual se extrae dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavan con 5 ml de salmuera, y
- 40 después se evaporan hasta obtener un sólido oleoso. A esto se le añaden 5 ml de heptano normal para cristalizar el

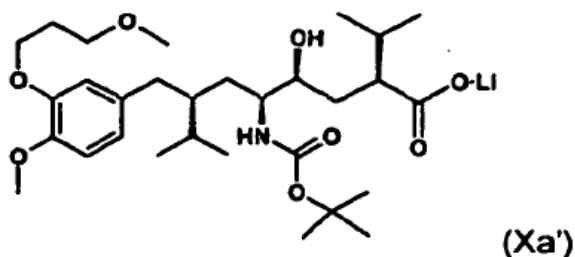
material. Se almacena la suspensión cristalina durante la noche en la nevera, y después se filtra y se lava con heptano normal frío, y se seca a vacío para dar un sólido blanco.

P. f.: 118-128°C (intervalo de fusión).

EM: $[M-Li]^+ = 568$; $MH^+ = 576$.

- 5 IR: FTIR-microscopio en transmisión: 3440, 3355, 3167 (a, NH, OH); 2958, 2874(-CH alifático), 1686 (C=O, Boc), 1605(como, COO⁻), 1555(amida-II), 1514, 1438 (sin COO⁻), 1367, 1258, 1171, 1028, $[cm^{-1}]$.

9) Preparación del compuesto (IXa'), sal de Li del hidroxi-ácido a partir del (IXa)



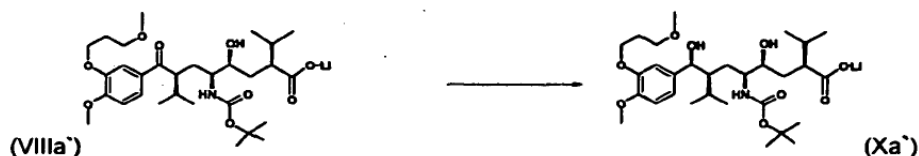
- 10 Se disuelve 1 gramo (1,86 mmol) del compuesto cristalino (IXa), en 10 ml de etanol. A esta disolución se le añade una disolución de 88,6 miligramos (3,7 mmol) de hidróxido de litio en 5 ml de agua. Se agita la mezcla de reacción homogénea a temperatura ambiente durante 2 horas. La HPLC muestra, después de ese tiempo, una conversión completa. Se evapora la disolución a vacío para eliminar la mayor parte del etanol. Se extrae la fase acuosa con 20 ml de acetato de etilo dos veces. Se lavan las fases combinadas de acetato de etilo con 5 ml de salmuera, y después se evaporan para dar un sólido pegajoso. A esto se le añaden 10 ml de heptano normal con agitación a 0°C, para cristalizar el material. Se almacena la suspensión cristalina durante la noche en la nevera, y después se filtra y se lava con heptano normal frío, y se seca a vacío, para dar un sólido blanco.

P. f.: 88-98°C (intervalo de fusión).

IR: FTIR-microscopio en transmisión: 3573(-OH), 3377(-NH), 2955, 2933, 2871, 1679(Boc), 1572(COO⁻), 1514(amida-II), 1439, 1423(COO⁻), 1366, 1260, 1239, 1170, 1122, 1026 $[cm^{-1}]$.

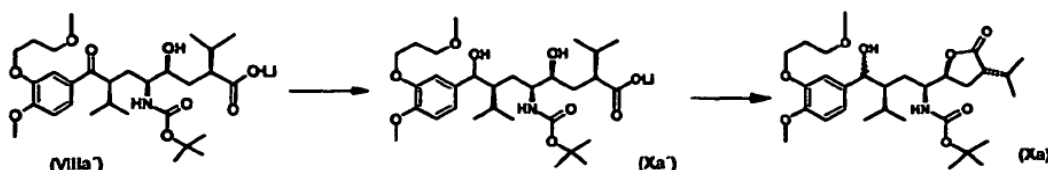
- 20 EM: $[M - Li]^- = 552$; $MH^+ = 560$

10) Hidrogenación del compuesto de fórmula (VIIIa'), (sal del hidroxi-ácido del (VIIIa), con Pd-C, para obtener el compuesto (Xa') como una mezcla epimérica



- 25 Se disuelven 2,8 g (5,0 mmol) de la sal de carboxi-Li (compuesto VIIIa'), en 40 ml de isopropanol. Se añaden 2,5 g de Pd-C (al 10%), JM tipo 39, húmedo, y se hidrogenan a 25°C durante la noche (17 horas) a 0,2 bar. Después de ese tiempo, la conversión del compuesto de fórmula (VIIIa') es del 86% (HPLC). Se aumenta la temperatura a 50°C, y se continúa la hidrogenación durante 24 h adicionales. Después de 41 h, se observan solamente pequeños cambios en la conversión, pero la proporción de los alcoholes epiméricos sin/anti ha cambiado desde el 83% de sin/17% de anti, hasta el 67% de sin/33% de anti. Por tanto, se añade catalizador adicional (1 gramo, y se continúa la hidrogenación a 50°C durante 6 horas adicionales. Después de ese tiempo, el análisis de HPLC no muestra mayor conversión, sino que de nuevo hay un cambio en la proporción de sin/anti hasta 62:38. La hidrogenación se continúa a 50°C durante 36 horas adicionales sin carga de catalizador adicional. Después de ese tiempo, el análisis de HPLC muestra una proporción de sin/anti de 45:55, pero ya no hay más cambios en la conversión (83%) del material de partida. Esto muestra una interconversión del alcohol epimérico sin hasta el epímero anti bajo las condiciones de reacción, mediante un ciclo de oxidación-reducción. Se detiene la hidrogenación, se filtra el catalizador, y se evapora el disolvente hasta obtener un aceite semi-sólido.

11) Reducción de la sal de Li (VIIIa') con borohidruro de sodio por medio de (Xa') hasta (Xa), usando reducción con borohidruro de sodio en etanol-agua (1:1)

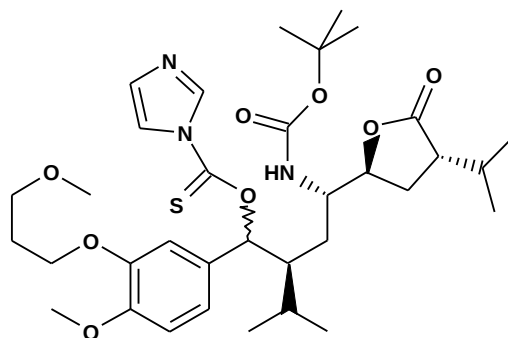


Se disuelven 2,3 g (4 mmol) de la sal de Li (VIIIa'), a temperatura ambiente, en una mezcla de 10 ml de agua y 10 ml de etanol. Se calienta la disolución hasta 40°C, y se añaden pequeñas porciones de borohidruro de sodio (151 miligramos, 4 mmol) durante un período de 1 hora. El control de HPLC muestra, después de 4 h, una conversión del 66% del material de partida. Se añaden 38 miligramos (1 milimol) adicionales de NaBH₄, y se continúa la agitación a 40°C durante la noche. El análisis de HPLC muestra una conversión completa. El exceso de borohidruro se destruye extinguiendo sobre 40 ml de una disolución acuosa de ácido cítrico (al 10%), para alcanzar un pH de 3. Se concentra la mezcla de reacción a vacío para eliminar el etanol. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, y se mezcla de nuevo la fase de acetato de etilo con 10 ml de una disolución acuosa de ácido cítrico, y entonces se calienta hasta 50-60°C durante 2 h, mientras que tiene lugar la lactonización, para dar los dos alcoholes epiméricos (Xa), después de la separación de fases y de la evaporación, como un aceite pegajoso, el cual se cristaliza en terc-butil-metil-éter/heptano, como un sólido blanco, en una proporción de 95:5. Los datos de HPLC y espectroscópicos están de acuerdo con otras muestras de mezclas de (Xa).

Otras mezclas de disolventes como tetrahidrofurano/agua, o isopropanol/agua, o agua sola, o etanol con el 20% por volumen de agua, también son buenos disolventes para esta reducción del borohidruro.

12) Ruta de Barton-McCombie en el compuesto (IXa)

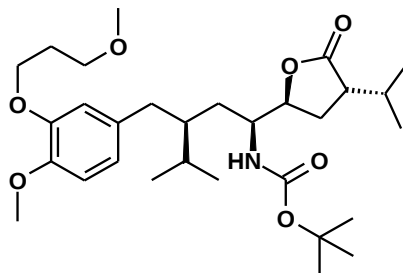
a) Preparación del compuesto (XVa) = O-[(S)-2-[(S)-2-terc-butoxi-carbonil-amino-2-[(2S,4S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahydrofuran-2-il]-etil]-1-[4-metoxi-2-(2-metoxi-propoxi)-fenil]-3-metil-butil]-éster del ácido imidazol-1-carboxílico



(XVa)

Se disuelve el compuesto epimérico (Xa) (1,66 g, 3 mmol) en tolueno (18 ml), y se añade 1,1-tiocarbonil-di-imidazol (0,804 g, 4,5 mmol), seguido por la adición de dimetil-amino-piridina (0,037 g). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento, se añade NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), y se separan las fases. Se extrae la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y con agua (20 ml). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, y se evapora el disolvente a presión reducida, para obtener 2,08 g del producto en bruto como un líquido viscoso. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, con terc-butil-metil-éter como la fase móvil, para obtener el compuesto (XVa) puro como una espuma blanca. Los espectros de ¹H-RMN, IR y EMAR del producto, confirman la estructura propuesta como una mezcla de diastereoisómeros (epímeros). El espectro de ¹H-RMN se complica por la presencia de rotámeros. ¹H-RMN (400 MHz, 354K, d₆-DMSO): 0,65-0,99 (m, 12H), 1,42 (s, 9H), 1,44-2,44 (m, 10H), 3,24 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,76-3,90 (m, 1H), 4,01 (t, 2H), 4,06-4,40 (m, 1H), 4,73-4,89 (m, 1H), 6,8₁₋₇,03 (m, 3H), 7,05 (s amplia, 1H), 7,62 (s amplia, 1H), 8,28 (s amplia, 1H). FT-IR (en transmisión): 3317, 3125, 2961, 2933, 2875, 2836, 1769, 1701, 1604, 1591, 1517, 1469, 1427, 1390, 1366, 1331, 1290, 1265, 1221, 1168, 1143, 1120, 1097, 1064, 1046, 1026, 968, 949, 886, 811, 753, 725, 694, 666, 646 cm⁻¹. EMAR: C₃₄H₅₁N₃O₈S. Calculado para MN⁺= 684,32891 encontrado: 684,32894; Calculado para MK⁺= 700,30284, encontrado: 700,30306

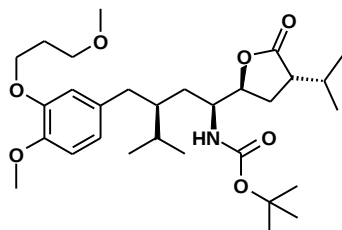
b) Preparación del compuesto (IXa), mediante la reducción del compuesto (XVa) con hidruro de tributil-estaño:



(IXa)

Se disuelve el compuesto (XVa) (=O-((S)-2-[(S)-2-terc-butoxi-carbonil-amino-2-((2S,4S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahidro-
 5 furan-2-il)-etil]-1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-3-metil-butil}-éster del ácido imidazol-1-carbotioico) (0,4 g, 0,604 mmol), en tolueno (8 ml). Se calienta la disolución hasta 100°C. Se añade hidruro de tributil-estaño (0,916 g) mediante una jeringa a esta temperatura, seguido por la adición de una disolución de AIBN (0,01984 g) en tetrahidrofurano (0,4 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 1 h a 100°C, después de cuyo tiempo, se añade
 10 otra porción de AIBN (0,01984 g) en tetrahidrofurano (0,4 ml). Se continúa con la agitación durante 1 hora adicional a 100°C, y se extingue la reacción mediante la adición de la mezcla de reacción sobre metanol frío (10 ml) a -20°C. Se añade tolueno (10 ml), y se extrae la mezcla con HCl 1N acuoso (10 ml, dos veces), y con agua (10 ml). Se combinan las fases acuosas y se extraen con tolueno (10 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto en bruto oleoso mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice con una fracción de hexano/isopropanol (9:1), para
 15 obtener compuesto (IXa). El producto es idéntico a una muestra de referencia del compuesto (IXa) de acuerdo con la HPLC y la ¹H-RMN.

c) Preparación del compuesto (IXa), mediante la reducción del compuesto (XVa) con tris-(trimetil-silil)-silano:

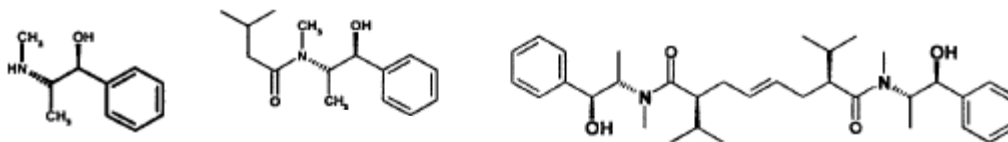


(IXa)

Se disuelve el compuesto (XVa) (=O-((S)-2-[(S)-2-terc-butoxi-carbonil-amino-2-((2S,4S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahidro-
 20 furan-2-il)-etil]-1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-3-metil-butil}-éster del ácido imidazol-1-carbotioico) (0,4 g, 0,604 mmol), en una mezcla de tolueno (4 ml) y terc-dodecil-mercaptano (4 ml). Se calienta la disolución hasta 100°C.

Se añade tris-(trimetil-silil)-silano (774,5 miligramos, 3 mmol), seguido por la adición de una disolución de AIBN (20 miligramos) en tolueno (0,4 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos a 100°C, y se vierte sobre
 25 metanol frío (10 ml) a -20°C para extinguir la reacción. Se añade tolueno (10 ml), y la mezcla se extrae con HCl 1N acuoso (10 ml, dos veces) y agua (10 ml). Se combinan las fases acuosas y se extraen con tolueno (10 ml). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, y se evapora el disolvente. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, para obtener el
 30 compuesto 4 puro (30 miligramos, rendimiento del 18,5%). El producto fue idéntico a una muestra de referencia del compuesto (IXa) de acuerdo con la HPLC y la ¹H-RMN.

13) Síntesis del precursor de bis-pseudo-efedrina (la'vi) a partir de la (+)-(1S,2S)-pseudo-efedrina como auxiliar: de acuerdo con la bibliografía: A. Myers *et. al.*, J. A. C. S. 119, 6496 (1997)



5

(+)-pseudo-efedrina N-(2-hidroxi-1-metil-2- M. W. = 550,79 (la'vi)
(la'vi)fenil-etil)-3-N-dimetil-butiramida .

Se seca un matraz de tres cuellos, de 100 ml, bajo un flujo de argón mediante calentamiento a 150°C. Después de enfriarse bajo argón a temperatura ambiente, se añaden 2,54 g (60 mmol) de cloruro de litio seco. Entonces se añaden 3,15 ml de di-isopropil-amina disueltos en 12 ml de tetrahidrofurano seco con agitación. Se enfría la suspensión resultante hasta -78°C bajo argón. A esta suspensión se le añaden, con agitación a -78°C, mediante una jeringa, 13 ml de una disolución 1,6 molar de butil-litio en hexano, para dar la LDA. Después de agitar la suspensión durante 15 minutos adicionales, se añade mediante una jeringa una disolución de 2,5 g de N-isovaleroil-(S,S)-pseudo-efedrina (10 mmol) disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano, a -78°C. Entonces, la suspensión se calienta a 0°C dentro de 30 minutos. A esta temperatura, se añade mediante una jeringa una disolución de 1,18 g (5,5 mmol) de trans-1,4-dibromo-2-buteno en 5 ml de tetrahidrofurano. Se continúa con la agitación a 0-5°C durante 30 minutos adicionales. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, un control de HPLC muestra la conversión completa. La mezcla de reacción se extingue sobre una mezcla de 80 ml de una disolución acuosa de cloruro de amonio y 50 ml de terc-butil-metil-éter. Se extrae la fase acuosa dos veces con 25 ml de terc-butil-metil-éter. Luego se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secan sobre MgSO₄, y finalmente se filtran y se evaporan a vacío para dar un aceite muy viscoso, el cual da como resultado una espuma blanca después de la evacuación en un alto vacío. Las EM, ¹H-RMN en d₆-DMSO a temperatura ambiente (300°K), y a temperatura elevada (394°K), confirman la estructura. El compuesto existe a temperatura ambiente como una mezcla de dos rotámeros en la proporción de (aproximadamente 2:1).

EM: 551 (MH⁺).

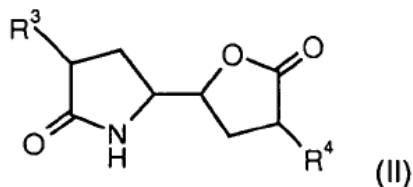
IR: 3350 (a, OH), 2960, 1608(amida), 1450, 1407,1030, 970, 755, 700 [cm⁻¹].

¹H-RMN, 600 MHz (d₆-DMSO): espectro complejo, dos juegos de señales, a 300°K (mezcla de rotámeros, (aproximadamente 2:1)).

30

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (II)



en la que

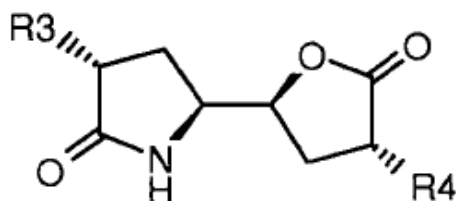
5 R^3 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-8} ; y

R^4 es alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-8} , fenil o naftilalquilo C_{1-4} , cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OH, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , halógeno y/o con trifluorometilo;

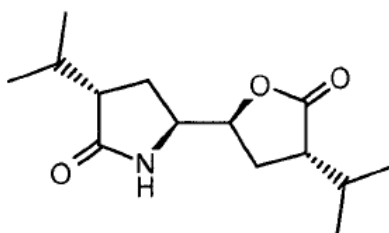
o una sal del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 y R^4 son independientemente alquilo C_{3-6} ramificado.

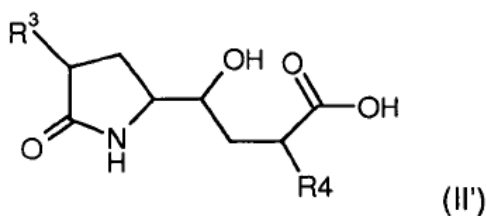
10 3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que tiene la siguiente estereoquímica:



4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la fórmula:



5. Compuesto de fórmula (II')



15

en la que

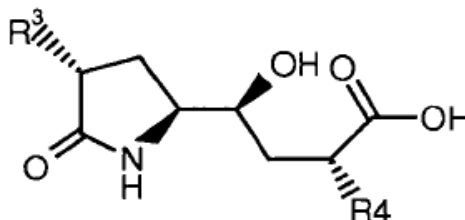
R^3 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-8} ; y

R^4 es alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-8} , fenil o naftilalquilo C_{1-4} , cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OH, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , halógeno y/o con trifluorometilo;

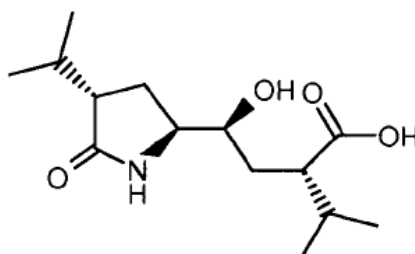
o una sal del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R^3 y R^4 son independientemente alquilo C_{3-6} ramificado.

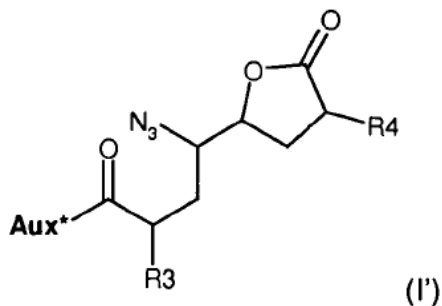
7. Compuesto según la reivindicación 5 ó 6, que tiene la siguiente estereoquímica:



5 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que tiene la fórmula

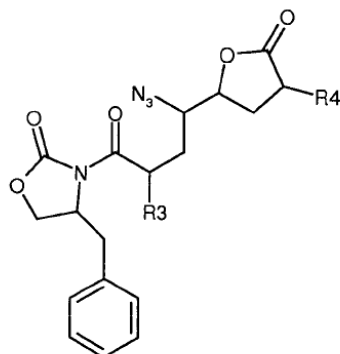


9. Método para preparar un compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo dicho método someter un compuesto de fórmula (I')



10 en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), y Aux^* es un auxiliar que puede formar un éster o una amida con la funcionalidad carbonilo, o una sal del mismo, a hidrogenación, para convertir el resto azida en una amina y para efectuar el cierre del anillo de lactama.

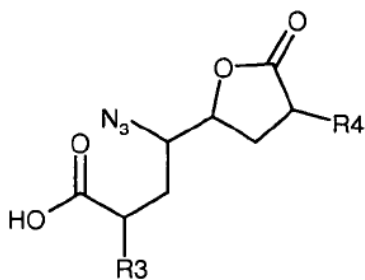
10. Método para preparar un compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo dicho método someter un compuesto de fórmula (I)



(II)

en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, a hidrogenación, para convertir el resto azida en una amina y para efectuar el cierre del anillo de lactama.

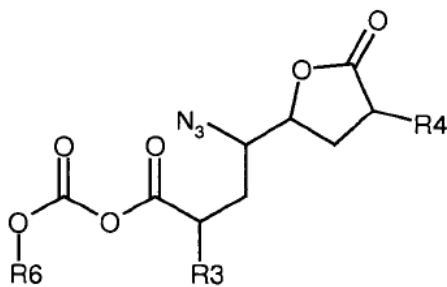
11. Método para preparar un compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo dicho procedimiento someter un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, a conversión

- (a) en un anhídrido de fórmula (IV)

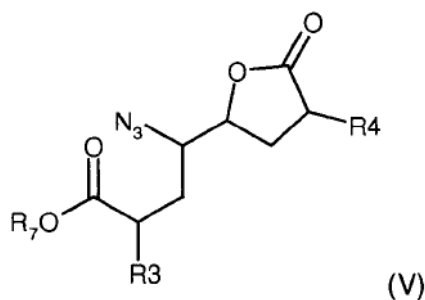


(IV)

- 10 en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), y R^6 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-8} , o una sal del mismo; para activar el resto ácido, seguido por hidrogenación para convertir el resto azida en una amina y para efectuar el cierre del anillo de lactama;

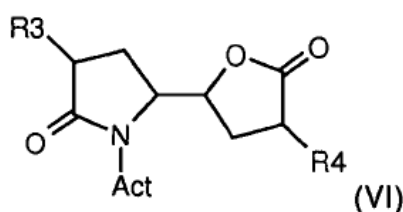
o

- (b) en un éster de fórmula (V)



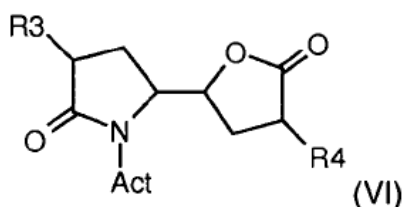
en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), y R^7 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-8} , o una sal del mismo; seguido por hidrogenación para convertir el resto azida en una amina y para efectuar el cierre del anillo de lactama.

- 5 12. Método para preparar un compuesto de fórmula (VI)



10 en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, o una sal del mismo; que comprende introducir el grupo activador en el nitrógeno de un compuesto de fórmula (II), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal del mismo.

13. Compuesto de fórmula (VI)



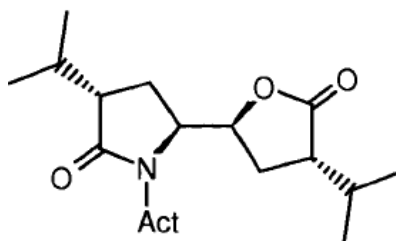
en la que

R^3 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-8} ;

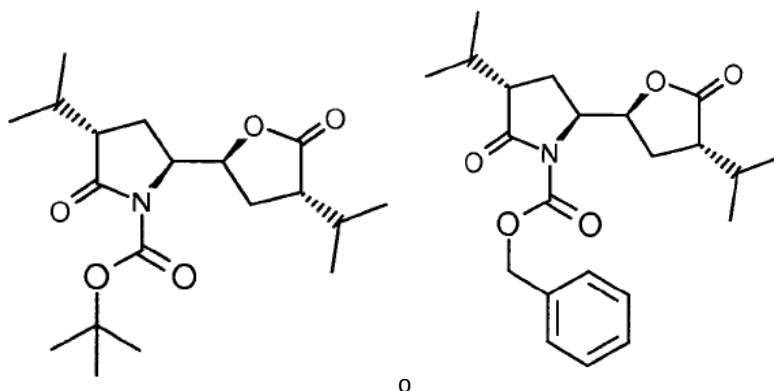
- 15 R^4 es alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-8} , fenil o naftilalquilo C_{1-4} , cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OH, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , halógeno y/o con trifluorometilo; y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato;

o una sal del mismo.

14. Compuesto según la reivindicación 13, que tiene la fórmula

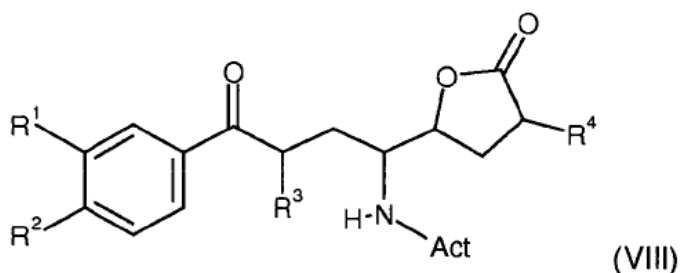


15. Compuesto según la reivindicación 13 ó 14, que tiene la fórmula



o

16. Método para preparar un compuesto de fórmula (VIII)

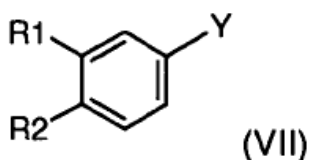


(VIII)

5

en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, R^1 es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquiloxilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; R^2 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4} , o una sal del mismo;

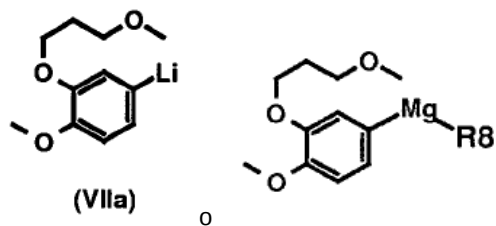
10 que comprende la etapa de abrir el anillo de lactama de la lactama-lactona N-activada de fórmula (VI), o una sal de la misma según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, con un compuesto de fórmula (VII)



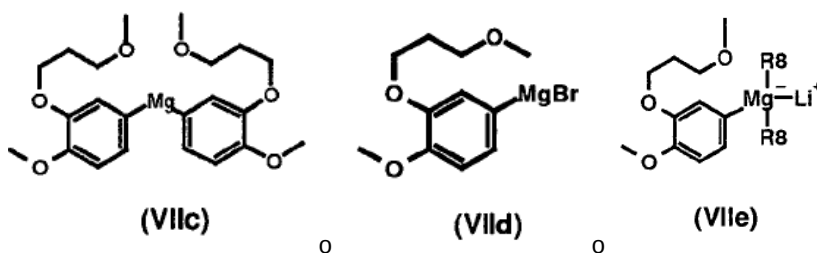
(VII)

15 en la que Y es un grupo que contiene metal, tal como -Li, -MgX, -magnesatos, especies de aril-magnesio, especies de alquil-magnesio, -MnX, (alquil)₃MnLi o -CeX₂, en los que X es halógeno, tal como Cl, I o Br, más preferiblemente Br; y R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII).

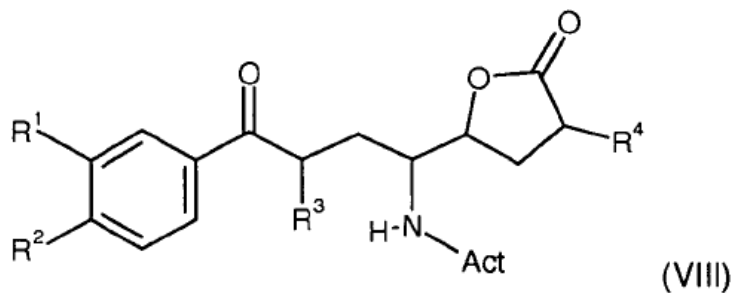
17. Método según la reivindicación 16, en el que la lactama-lactona N-activada de fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto de la siguiente fórmula:



(VIIb) R8 = alquilo C₁₋₇, preferiblemente alquilo C₁₋₇ ramificado



18. Compuesto de fórmula (VIII)



5

en la que

R³ es alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

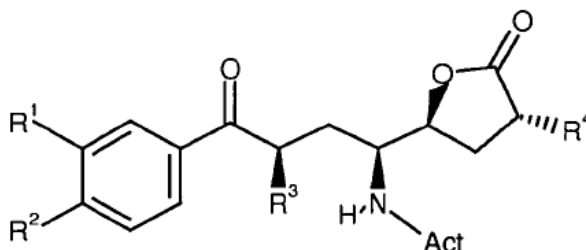
R⁴ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, fenil o naftilalquilo C₁₋₄, cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄, OH, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, halógeno y/o con trifluorometilo;

10 R¹ es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; y R² es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄; y

Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato;

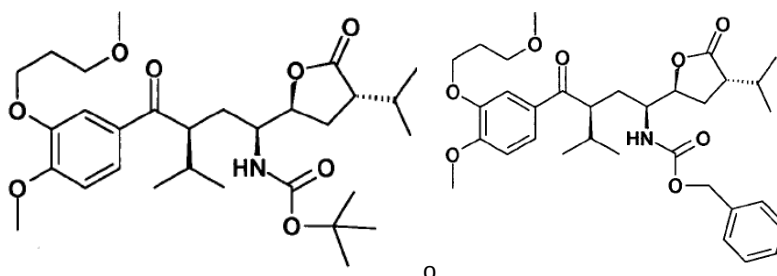
o una sal del mismo.

19. Compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula

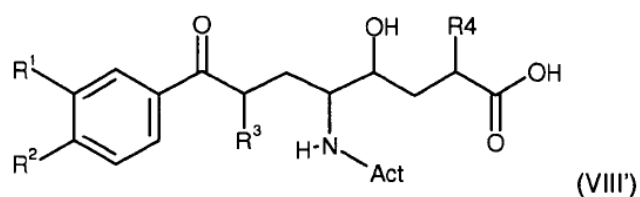


15

20. Compuesto según la reivindicación 18 ó 19, que tiene la fórmula



21. Compuesto de fórmula (VIII')



5 en la que

R^3 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-8} ;

R^4 es alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-8} , fenil o naftilalquilo C_{1-4} , cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OH, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , halógeno y/o con trifluorometilo;

10 R^1 es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquiloxilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; R^2 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; y

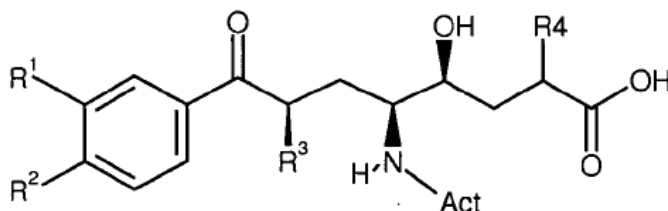
Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato;

o una sal del mismo.

22. Compuesto según la reivindicación 21, en forma de una sal.

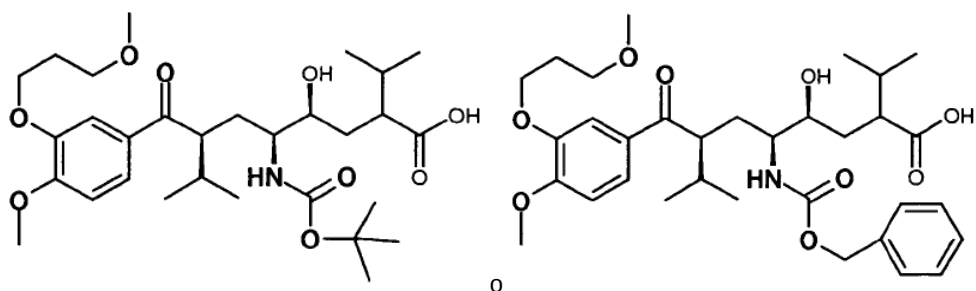
15 23. Compuesto según la reivindicación 21 ó 22, en forma de la sal de Li, Na, K, Mg, Ca, amina primaria, secundaria o terciaria.

24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, que tiene la fórmula



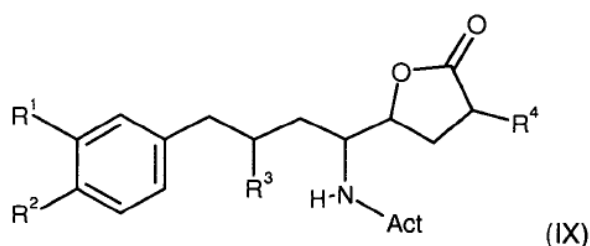
o preferiblemente una sal del mismo.

25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, que tiene la fórmula



o preferiblemente una sal del mismo.

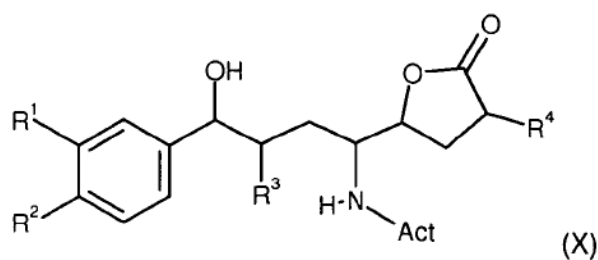
26. Método para preparar un compuesto de fórmula (IX)



5 en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, o una sal del mismo,

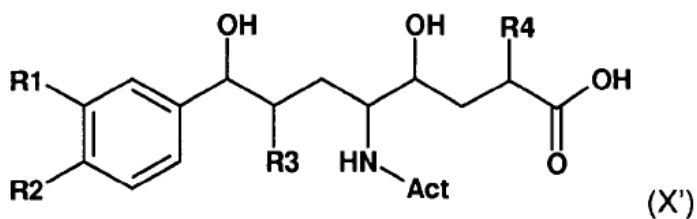
(a) que comprende la reducción del carbonilo bencílico del compuesto de fórmula (VIII), según las reivindicaciones 18 a 20, o un compuesto de fórmula (VIII'), según las reivindicaciones 21 a 25, para dar un resto metileno; o

10 (b) comprendiendo un método para preparar un compuesto de fórmula (X)



tal como se definió para un compuesto de fórmula (VIII), Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, o una sal del mismo, comprendiendo dicho método la reducción del carbonilo bencílico del compuesto de fórmula (VIII), según las reivindicaciones 18 a 20, para dar un resto hidroxilo,

15 (c) comprendiendo un método para preparar un compuesto de fórmula (X')

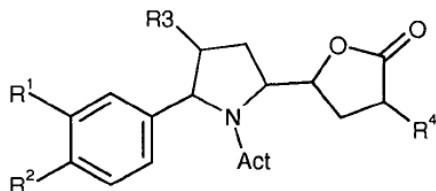


en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en

particular un carbamato, o una sal del mismo, comprendiendo dicho método la reducción del carbonilo bencílico del compuesto de fórmula (VIII'), según las reivindicaciones 21 a 25, para dar un resto hidroxilo,

y después hidrogenación del compuesto de fórmula (X') para dar un compuesto de fórmula (IX); o

(d) comprendiendo un método para preparar un compuesto de fórmula (XI)



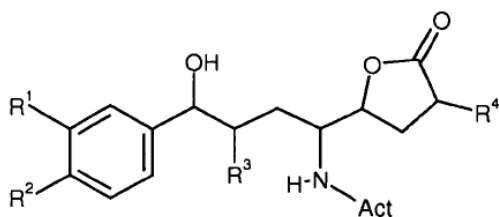
(XI)

en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato,

o una sal del mismo,

10 comprendiendo dicho método la reducción del carbonilo bencílico del compuesto de fórmula (VIII), según las reivindicaciones 18 a 20, para dar un resto hidroxilo, después

ciclación de los restos alcohol bencílico y amina del compuesto de fórmula (X),



(X)

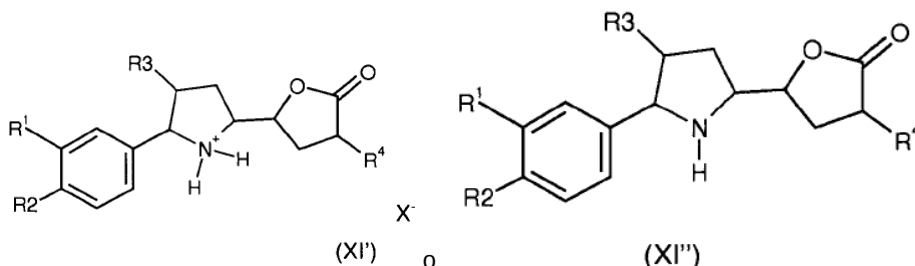
15 en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato,

o una sal del mismo,

para dar un resto pirrolidina

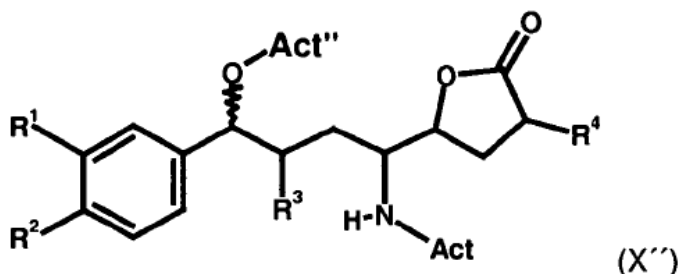
20 y después hidrogenación o reducción del resto pirrolidina del compuesto (XI) para abrir el anillo, y para obtener el resto metileno en la posición 8 para formar un compuesto de fórmula (IX),

en el que en el método (d) el compuesto de fórmula (XI) se convierte opcionalmente en una sal de pirrolidina de fórmula (XI') o una base libre de pirrolidina (XI'')



en las que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII) y X^- es un anión, tal como un haluro, trifluoroacetato, sulfato, nitrato, oxalato, sulfonato, triflato, fosfonato o fosfato,

(e) comprendiendo la preparación de un compuesto de fórmula (X'')



5

en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII), Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato y Act'' es un grupo electroattractor, o una sal del mismo,

10 mediante reducción del carbonilo bencílico del compuesto de fórmula (VIII), según las reivindicaciones 18 a 20, para dar un resto hidroxilo, después

conversión del alcohol bencílico del compuesto de fórmula (X) en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII), Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, para dar un resto alcohol activado,

15 seguido por hidrogenación o reducción del resto alcohol activado del compuesto de fórmula (X'') en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII), Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato y Act'' es un grupo electroattractor, o una sal del mismo, para obtener el resto metileno en posición 8,

20 en el que en el método (e) Act'' es opcionalmente $-C(=O)-R^9$, en el que R^9 puede ser alquilo sustituido, alquilo- R^{10} aralquilo sustituido, arilo sustituido u O-alquilo sustituido o no sustituido, O-arilo sustituido, $NH-R^{10}$, en el que R^{10} puede ser alquilo sustituido, arilo sustituido, aralquilo sustituido, tal como bencilo sustituido, benzoílo, sulfonilo sustituido, en los que el sustituyente es en cada caso uno o más restos electroattractores, tales como F o CF_3 ; o

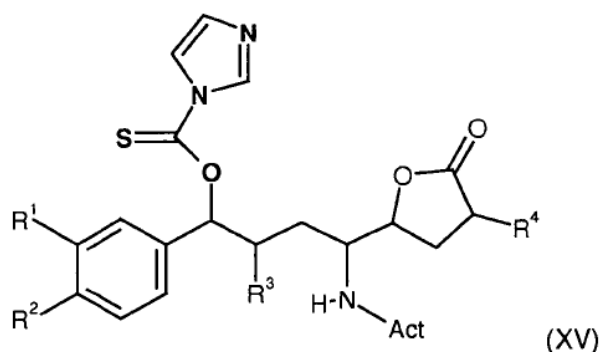
(f) comprendiendo

25 la reducción del carbonilo bencílico del compuesto de fórmula (VIII), según las reivindicaciones 18 a 20, para dar un resto hidroxilo, después

la transformación del compuesto de fórmula (X) en la que R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII), Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, para dar un derivado de tiocarbonilo y a continuación someter el mismo a reducción basada en radicales para obtener el compuesto de fórmula (IX),

30 en la que el derivado de tiocarbonilo se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en tionocarbamatos, tales como derivados de imidazolilo, tiocarbonilos, tales como xantatos y tionocarbonatos, o

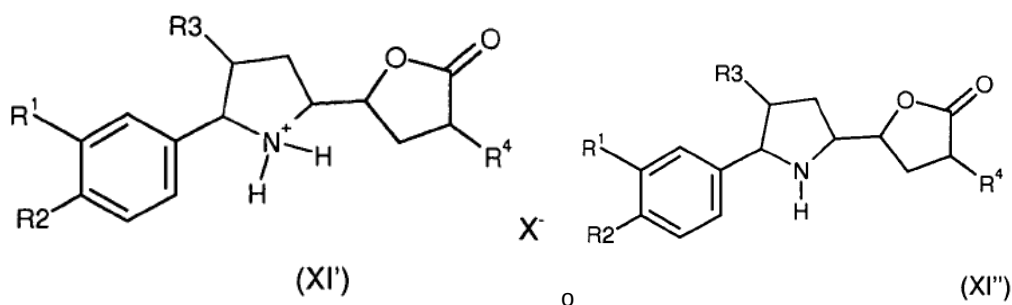
en la que el derivado de tiocarbonilo es opcionalmente un tionocarbamato de fórmula (XV)



en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, R^1 es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; R^2 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} , o una sal del mismo;

en el que el derivado de tiocarbonilo se hace reaccionar opcionalmente con Bu_3SnH o con tris(trimetilsilil)-silano.

27. Compuesto de fórmula (XI') o compuesto de fórmula (XI'')



en las que

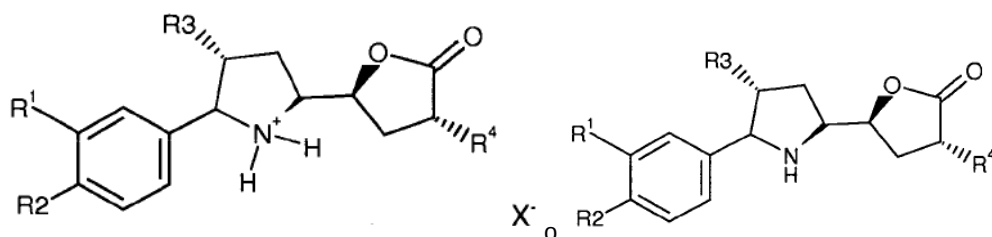
R^3 es alquilo C_{1-7} o cicloalquilo C_{3-8} ;

R^4 es alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-8} , fenil o naftilalquilo C_{1-4} , cada uno no sustituido o mono, di o trisustituido con alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} , OH, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , halógeno y/o con trifluorometilo;

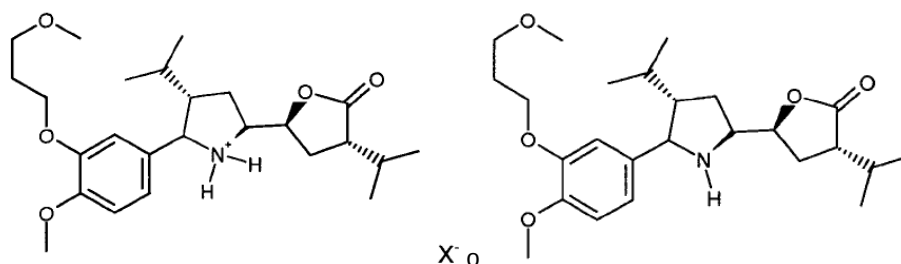
R^1 es halógeno, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; R^2 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; y

X^- es un anión, tal como un haluro, trifluoroacetato, sulfato, nitrato, oxalato, sulfonato, triflato, fosfonato o fosfato.

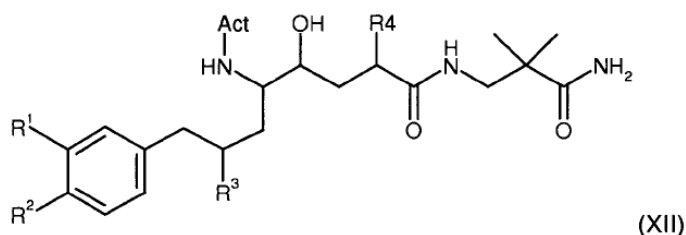
28. Compuesto según la reivindicación 27, que tiene la fórmula



29. Compuesto según la reivindicación 27 ó 28, que tiene la fórmula



30. Método para preparar un compuesto de fórmula (XII)



5 en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, o una sal del mismo,

que comprende

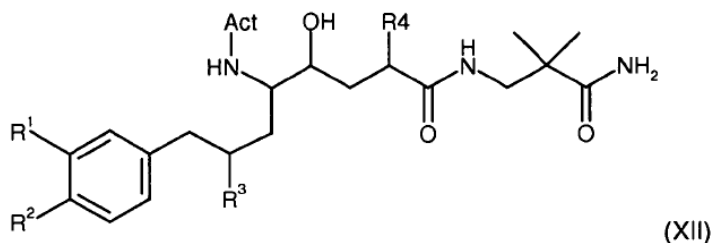
preparar un compuesto de fórmula (IX) según un método según la reivindicación 26; seguido por hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX)

10 con una amina de fórmula XIII,



(en la que el nitrógeno de amido también puede estar protegido si se desea y eliminarse el grupo protector después en el compuesto protegido correspondiente de fórmula XII), o una sal del mismo.

31. Método para preparar un compuesto de fórmula (XII)



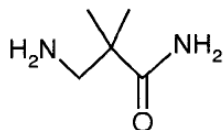
15 en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII) y Act es un grupo activador seleccionado de un grupo protector de amino, en particular un carbamato, o una sal del mismo,

que comprende

20 preparar un compuesto de fórmula (IX) según un método según la reivindicación 26; convertir el compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (IX'),

y después hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX')

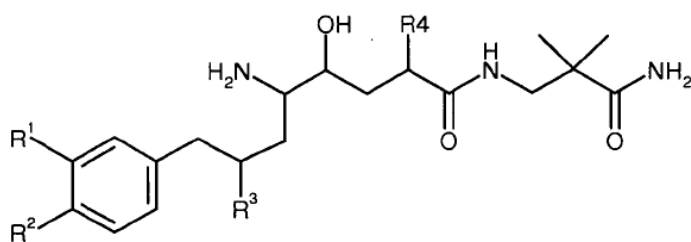
con una amina de fórmula XIII,



(XIII)

5 (en la que el nitrógeno de amido también puede estar protegido si se desea y eliminarse el grupo protector después en el compuesto protegido correspondiente de fórmula XII), o una sal del mismo.

32. Método para preparar un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

10 en la que R^3 y R^4 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (II), R^1 y R^2 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (VIII), o una sal del mismo, que comprende una o más de las siguientes etapas, o bien individualmente o bien en cualquier combinación:

- fabricar un compuesto de fórmula II según una de las reivindicaciones 9, 10, 11, o una sal del mismo,
- fabricar un compuesto de fórmula VI según la reivindicación 12, o una sal del mismo,
- fabricar un compuesto de fórmula VIII según la reivindicación 16, o una sal del mismo, y
- fabricar un compuesto de fórmula IX según la reivindicación 26, o una sal del mismo.

15 33. Método según la reivindicación 32, en el que el compuesto de fórmula (XIV) es alisquireno.