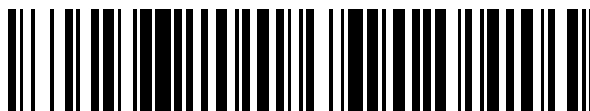


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 701**

51 Int. Cl.:

C07C 247/12 (2006.01)

C07C 209/42 (2006.01)

C07C 233/48 (2006.01)

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 255/29 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011** **E 11811559 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014** **EP 2630118**

54 Título: **Síntesis de Aliskiren**

30 Prioridad:

19.10.2010 IN CH20103087

13.07.2011 IN CH23952011

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

11.02.2015

73 Titular/es:

MYLAN LABORATORIES LIMITED (100.0%)
Plot No. 564/A/22, Road No. 92, Jubilee Hills,
Hyderabad
500033 Andhra Pradesh , IN

72 Inventor/es:

RAMA, SHANKAR;
VADALI, LAKSHMANA RAO;
PALLA, VIJAY KUMAR;
SAIDUGARI, SWAMY;
MITTAPELLY, NAGARAJU;
JALDU, RAVIKANTH;
VIJAYA, KRISHNA RAVI;
SESHADRI, RAO MANUKONDA;
DASARL, SRINIVASA RAO;
SRINIVASA, RAO POTLA y
DANDALA, RAMESH

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 528 701 T3

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

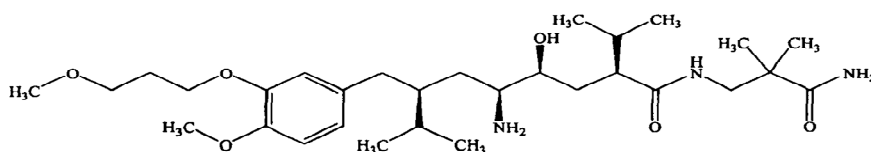
DESCRIPCIÓN

Síntesis de Aliskiren

- 5 La presente invención se relaciona con proceso nuevo para la preparación del inhibidor de renina Aliskiren o sus derivados, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la invención

- 10 Se desarrolló el Aliskiren, (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil] octanamida que tiene la Fórmula-I, un nuevo hipertensivo que interfiere con el sistema de la renina-angiotensina al inicio de la biosíntesis de la angiotensina II .



Fórmula I

- 25 El aliskiren se comercializa por Novartis como TEKTURN® en forma de su sal de hemifumarato en una formulación de una vez al día. Más recientemente el aliskiren se formula además como combinación con otros IFA.

- 30 La patente de los EE.UU. núm. 5,559,111 describe el Aliskiren y los compuestos relacionados junto con los diferentes enfoques para la síntesis de Aliskiren.

- Además las US 7132569, US 7009078, US 6730798 y US 6800769 reivindican nuevos intermediarios usados en la preparación de Aliskiren y el proceso para la preparación de Aliskiren, los cuales se incorporan en la presente como referencia.

- Ya que el compuesto comprende, 4 átomos de carbono quirales, la síntesis del compuesto enantioméricamente puro es muy exigente. Por lo tanto, se necesitan nuevas vías de síntesis para la preparación de aliskiren.

- 40 La presente invención proporciona nuevos intermediarios usados en la preparación de Aliskiren y el proceso para la preparación de Aliskiren.

Objetivo y resumen de la invención

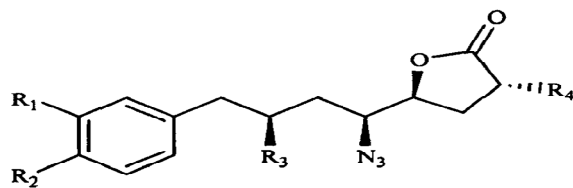
- 45 El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso nuevo para la preparación de Aliskiren, (2S,4S,5S,7S)-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroxi-2,7-diisopropil-8-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil] octanamida o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 50 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo intermediario del compuesto de la Fórmula-III usado en la preparación de Aliskiren.

En un aspecto la presente invención proporciona, un proceso nuevo para la preparación del inhibidor de renina del compuesto de la Fórmula-Ia que comprende las etapas de:

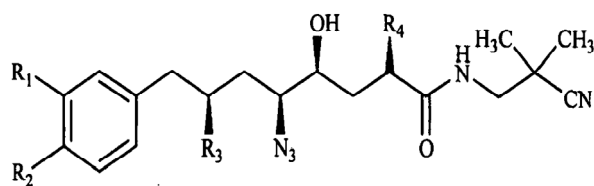
- 55 a) reaccionar el compuesto de la Fórmula-II, con un compuesto ciano 3-Amino-2,2-dimetil-propionitrilo

60



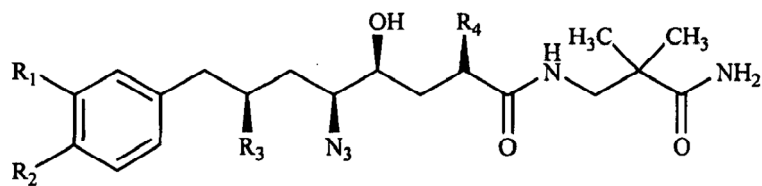
Fórmula II

en donde R_1 y R_2 son independientemente entre ellos H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 halógeno alquilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquiloxi, R_3 es C_1 - C_6 alquilo, R_4 es C_1 - C_6 alquilo, para formar un compuesto de la Fórmula-III,



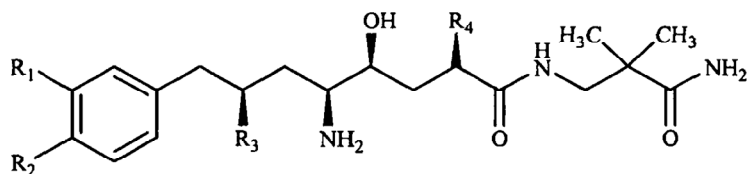
Fórmula III

b) convertir el grupo ciano del compuesto de la Fórmula-III en el grupo amida para dar el compuesto de la Fórmula-IV



Fórmula IV

c) reducir el grupo azida del compuesto de la Fórmula-IV para formar el grupo amina y aislar el compuesto de la Fórmula-Ia; y



Fórmula Ia

d) opcionalmente convertir el compuesto de la Fórmula-Ia en sales farmacéuticamente aceptables.

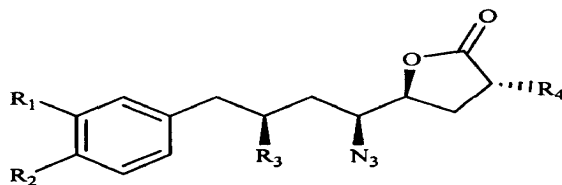
Descripción detallada de la invención

La presente invención se relaciona con un proceso nuevo para la preparación de los inhibidores de renina como Aliskiren o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se relaciona además con nuevos intermediarios usados en la preparación de Aliskiren o sus sales farmacéuticamente aceptables.

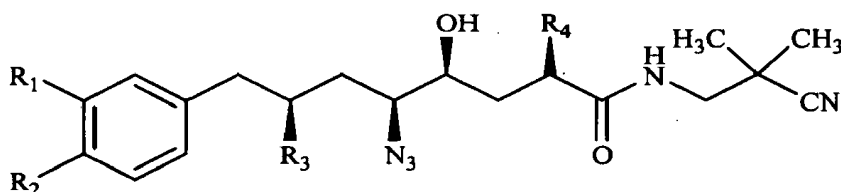
5 El principal aspecto de la presente invención proporciona, un proceso nuevo para la preparación del inhibidor de renina del compuesto de la Fórmula-Ia que comprende las etapas de:

a) reaccionar el compuesto de la Fórmula-II, con un compuesto ciano 3-amino-2,2-dimetil-propionitrilo



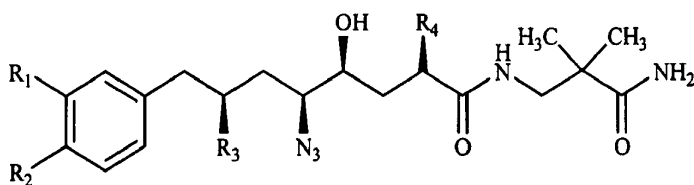
Fórmula II

20 en donde R₁ y R₂ son independientemente entre ellos H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ halógeno alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi-C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆ alcoxi-C₁-C₆ alquiloxi, R₃ es C₁-C₆ alquilo, R₄ es C₁-C₆ alquilo, para formar un compuesto de la Fórmula-III,



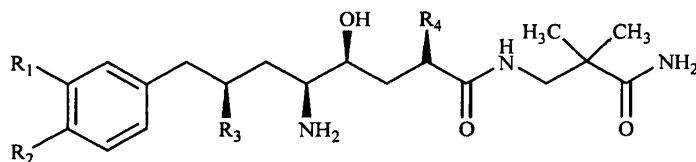
Fórmula III

35 b) convertir el grupo ciano del compuesto de la Fórmula-III en el grupo amida para dar el compuesto de la Fórmula-IV;



Fórmula IV

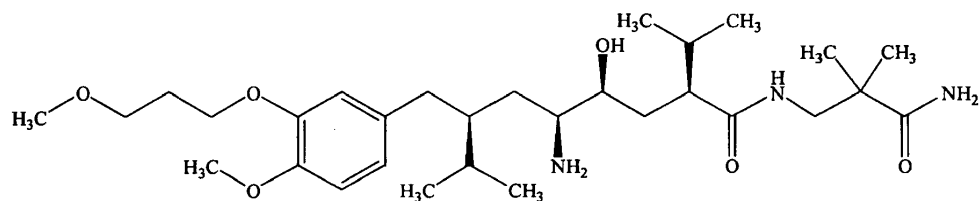
50 c) reducir el grupo azida del compuesto de la Fórmula-IV para formar el grupo amina y aislar el compuesto de la Fórmula-Ia; y



Fórmula Ia

d) opcionalmente convertir el compuesto de la Fórmula-Ia en sales farmacéuticamente aceptables.

5 En una modalidad, el compuesto inhibidor de renina obtenido de la Fórmula-Ia es Aliskiren de la Fórmula-I, en donde R_1 es $O(CH_2)_3OCH_3$, R_2 es OCH_3 , R_3 y R_4 son grupos isopropilo.



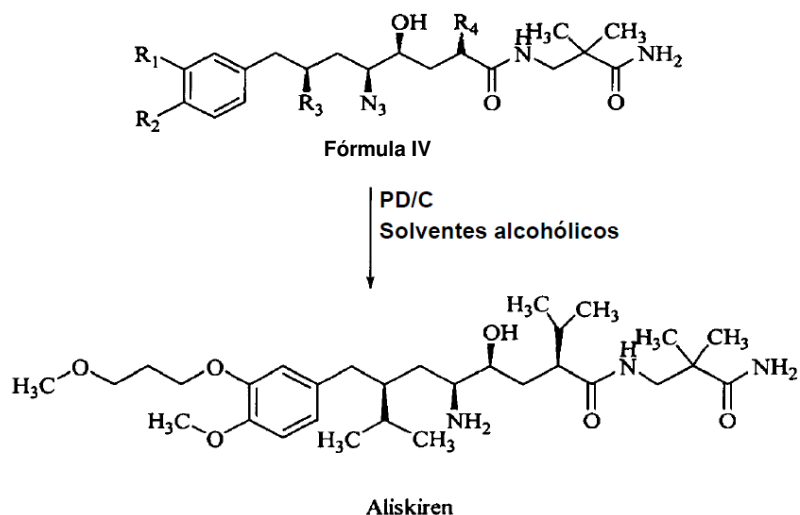
Fórmula I

En la literatura, el Aliskiren se preparó por aminólisis del intermedio de lactona con una amina seguido por la reducción para obtener la porción 5,4-amino alcohol. La aminólisis de la lactona ha sido llevada a cabo con 3-amino-2,2-dimetilpropionamida. Se ha descrito en la literatura de que esta reacción de aminólisis se realiza mejor pura con un disolvente usando un exceso de 3-amino-2,2-dimetilpropionamida. Se ha sugerido que esta reacción de aminólisis puede ser completada solamente si la amida utiliza 5 moles equivalentes con respecto a la lactona. También se ha descrito que la aminólisis se puede completar en un tiempo razonable si la reacción se lleva a cabo a temperaturas más altas de aproximadamente 90-100 °C. Se describe en la literatura de que esta reacción de aminólisis es una reacción reversible y el equilibrio de la reacción puede ser sólo desplazado a la derecha si se utiliza más cantidad de la amina. Por lo tanto, para tener un procedimiento industrialmente/comercialmente viable para la producción de aliskiren es imperativo tener una condición de reacción donde esta aminólisis se pueda llevar a cabo en un tiempo razonable a temperatura comparativamente baja junto con un proceso de recuperación simple para la 3-amino-2,2-dimetilpropionamida sin reaccionar. El 3-amino-2,2-dimetil-propionitrilo que es un líquido a temperatura ambiente a diferencia de la 3-amino-2,2-dimetilpropionamida que es sólida usando el 3-amino-2,2-dimetil-propionitrilo para la reacción de aminólisis en una condición puro da una masa de reacción homogénea uniforme que causa el mezclado eficaz de los dos reactivos y por lo tanto una reacción más rápida, mejor. Además, el 3-amino-2,2-dimetil-propionitrilo que es un líquido con poca solubilidad en agua comparado con la 3-amino-2,2-dimetilpropionamida su recuperación después de la reacción del sistema de reacción por tratamiento ácido base es mucho más fácil y eficaz. Hay como resultado una recuperación casi cuantitativa del 3-amino-2,2-dimetil-propionitrilo que no ha reaccionado/sin usar. Adicionalmente, el 3-amino-2,2-dimetil-propionitrilo que tiene un punto de ebullición inferior es fácil de purificar por destilación durante la preparación/recuperación.

En correspondencia el compuesto de la Fórmula-III se prepara por la reacción del compuesto de la Fórmula-II con 3-Amino-2,2-dimetil-propionitrilo opcionalmente en presencia de una base. La base usada en esta etapa puede ser una base orgánica o inorgánica, preferentemente una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilietilamina, etc., con mayor preferencia trietilamina.

En una modalidad adicional el grupo ciano del compuesto de la Fórmula-III se convierte en el grupo amida en presencia de una base y un agente de oxidación como el peróxido de hidrógeno. La base usada aquí puede ser una base orgánica o inorgánica, preferentemente una base inorgánica tales como carbonatos, bicarbonatos, hidróxidos de metal alcalinotérreo etc., con mayor preferencia hidróxido de sodio.

El compuesto amida de la Fórmula-IV se convierte en Aliskiren del compuesto de la Fórmula-I al reducir el compuesto de la Fórmula-IV. El proceso comprende reducir el grupo azida del compuesto de la Fórmula-IV en presencia de solventes alcohólicos y aislar el Aliskiren o sus sales farmacéuticamente aceptables.



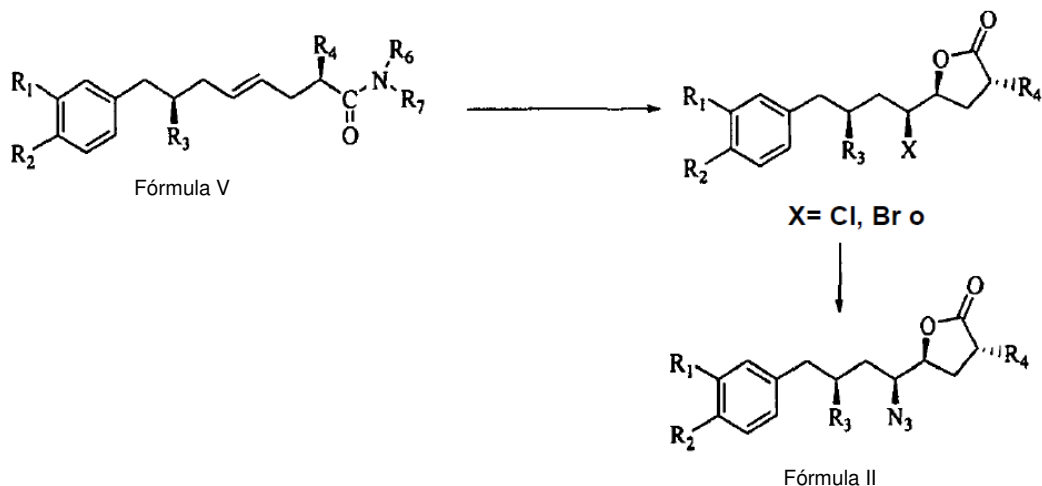
En una modalidad, la reducción del compuesto de la Fórmula-IV se lleva a cabo en presencia del catalizador de paladio.

En una modalidad adicional, los solventes alcohólicos usados en la reducción del intermediario de azida se selecciona de etanol, metanol e isopropanol, preferentemente metanol y etanol.

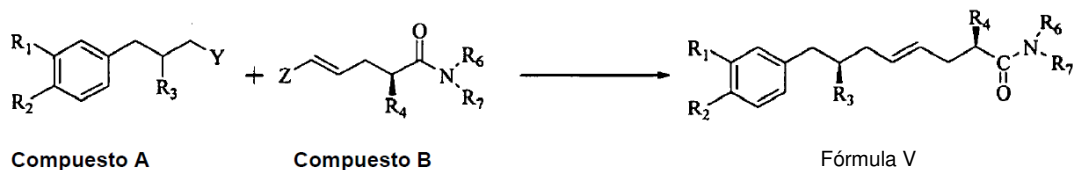
Los procesos de la técnica anterior involucra el uso de terc-butil metil éter como un solvente en la reducción del intermediario de azida. El rendimiento obtenido por este proceso es bajo.

En una modalidad adicional, el compuesto de lactona de la Fórmula-II se prepara por los métodos convencionales de la técnica anterior por ejemplo descritos en US 7009078.

El compuesto de la Fórmula-II se prepara alternativamente por ciclización y azidación del compuesto de la Fórmula-V. El proceso para la preparación del compuesto de la Fórmula-II a partir del compuesto de la Fórmula-V se muestra esquemáticamente más abajo.



25 El compuesto de la Fórmula-V, en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definieron anteriormente, R_6 es C_1 - C_6 alquilo, R_7 es C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 alcoxi, incluyendo las preferencias, Y es Cl, Br o I, y Z es Cl, Br o I se prepara al condensar el compuesto de la Fórmula-A con el compuesto de la Fórmula-B en presencia de un metal alcalino o metal alcalinotérreo, en donde la mejora comprende que después del completamiento de la reacción el compuesto formado de la Fórmula-V se purifica por destilación fraccionada.



40 en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se definen anteriormente, R_6 es C_1 - C_6 alquilo, R_7 es C_1 - C_6 alquilo o C_1 - C_6 alcoxi, que incluye las preferencias, Y es Cl, Br o I, y Z es Cl, Br o I.

45 La US 7132569 de la técnica anterior describe que el compuesto de la Fórmula-V se purifica al usar cromatografía rápida, lo cual no es adecuado a escala comercial. La presente invención proporciona la purificación del compuesto de la Fórmula V al usar el método de destilación fraccionada.

50 La condensación del compuesto de la Fórmula-A y el compuesto de la Fórmula-B tiene lugar en presencia de metales alcalinos o alcalinos térreos como el magnesio. El acoplamiento de los reactivos de Grignard con el compuesto de la Fórmula B en un éter tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano, metil tetrahydrofurano o dioxano como solventes en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de metal soluble, por ejemplo, un complejo de hierro tal como acetoni acetato de hierro, y en presencia de más de cantidades equimolares de un disolvente estabilizante del complejo de metal, por ejemplo N-metilpirrolidona. Es conveniente llevar a cabo la reacción de manera que inicialmente un compuesto de fórmula-A se convierte en un compuesto de Grignard (por ejemplo con magnesio) y después añadir una solución de un compuesto de fórmula B, complejo metálico y N-metilpirrolidona, o viceversa.

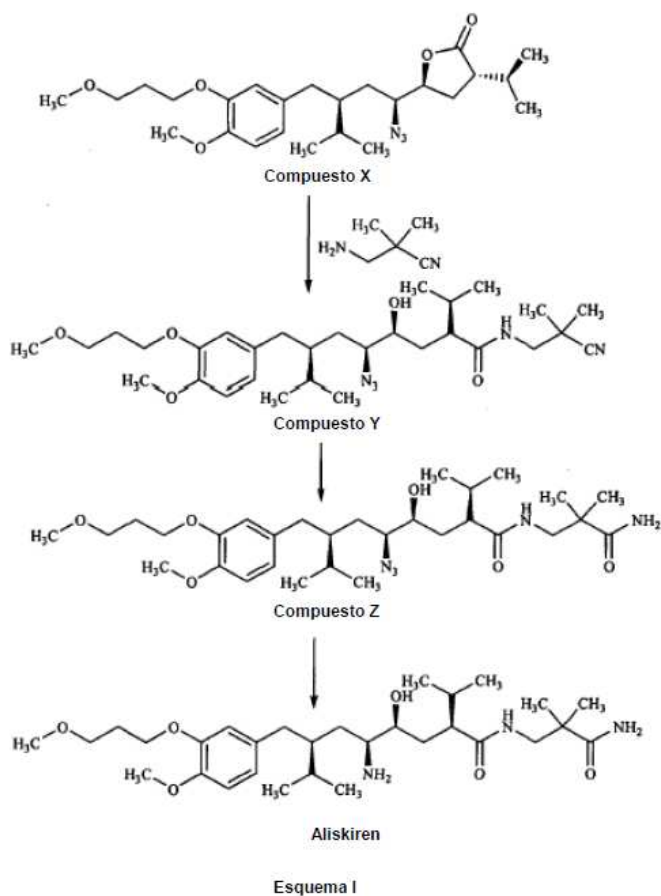
55 De acuerdo con la presente invención, la fracción-I, que contiene impurezas de bajo punto de ebullición se destila a una temperatura del baño/masa de 90 °C a 150 °C, (temperatura de vapor 40 °C a 130 °C), preferentemente a una temperatura de 110 °C a 130 °C, (temperatura de vapor 60 °C a 110 °C). La fracción-II, que contiene material de partida A2, impureza de metilo e impurezas de hidroxilo se destilan a una temperatura del baño/masa de 170 °C a 260 °C, (temperatura de vapor 120 °C a 180 °C), preferentemente a una temperatura de 200 °C a 240 °C, (temperatura de vapor 140 °C a 160 °C) para producir el compuesto de la Fórmula-V. La pureza del compuesto

aumenta de 70 a por encima de 90 % después de la destilación; preferentemente está por encima de 95 %. Esta pureza mejorará la pureza del Aliskiren.

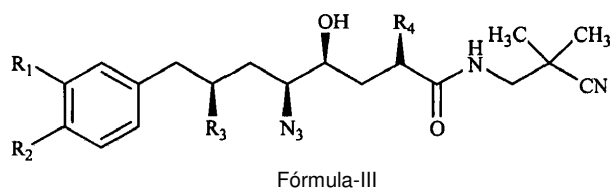
5	Impureza de hidroxí	
10	Impureza de metilo	
15	Impureza A1	
20	Material de partida A2	
25		

Los compuestos de la Fórmula-A y la Fórmula-B se preparan por los métodos convencionales, por ejemplo los procesos descritos en US 5559111 y US 7009078.

El proceso para la preparación de Aliskiren según la presente invención, se resume en el esquema-I.



En un aspecto más, la presente invención proporciona un nuevo intermediario del compuesto de la Fórmula-III



en donde R_1 y R_2 son independientemente entre ellos H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 halógeno alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi- C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 alcoxi- C_1-C_6 alquilo, R_3 es C_1-C_6 alquilo, y R_4 es C_1-C_6 alquilo.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula-III se convierte en Aliskiren o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar los procesos de la presente invención. Sin embargo estos no pretenden de ningún modo limitar el alcance de la presente invención y varias variantes de estos ejemplos serían evidentes para una persona experta en la técnica.

Procedimiento experimental:

Ejemplo-1

Síntesis de 3-Amino-2,2-dimetil-propionitrilo:

Una mezcla de 3-amino-2,2-dimetilpropionamida (2.0 g) y cloruro de tionilo (3.0 g) en 15 ml dicloruro de etileno se sometió a reflujo a 75-80 °C por un periodo de 5 hrs. La mezcla de reacción se concentró hasta eliminar el exceso de cloruro de tionilo y el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con solución de hidrógeno carbonato sódico saturado. La solución de diclorometano se lavó adicionalmente con salmuera y se concentró hasta obtener 3-amino-2,2-dimetil-propionitrilo como un aceite.

Ejemplo-2

Síntesis de 3-Amino-2,2-dimetil-propionitrilo:

Una mezcla de 3-amino-2,2-dimetilpropionamida (10 g) y POCl_3 (40 g) en 50 ml de tolueno se mantuvo a 90-95 °C por un periodo de 12-16 hrs. La mezcla de reacción se concentró hasta eliminar el exceso de POCl_3 . La masa de reacción se enfrió hasta 10-15 °C y se diluyó con agua. El pH de la masa de reacción se ajustó a 14 con 30 % solución de hidróxido sódico ac. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x50 ml). La capa de diclorometano combinada se lavó con solución de salmuera (20 ml) y se concentró hasta obtener 3-amino-2,2-dimetil-propionitrilo (7 g) como un aceite.

Ejemplo-3

Proceso para la preparación del compuesto de la Fórmula-V (donde $\text{R}_1 = \text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$, R_3 , $\text{R}_4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y R_6 , $\text{R}_7 = \text{Me}$).

Una mezcla de polvo de magnesio (15.5 g) y 2-metiltetrahidrofurano (175 ml) se calentaron hasta 60 °C y 1,2-dibromoetano (1 ml) se añadió durante un periodo de 2 minutos. Una solución de 2-{4-metoxi-3-(3-metoxipropoxil)]-fenilmetil-3-metil-1-clorobutano (50 g), 1,2-dibromoetano (5.6 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (500 ml) se añadió en forma de gotas durante un periodo de 15 minutos a 60-65 °C. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después se añadió a una solución de 5-cloro-2-isopropil-n,n-dimetilpent-4-enamida-(2S,4E) (27.5 g), N-metilpirrolidona (0.30 g) y acetil acetato de hierro (III) (1.2 g) en 2-metiltetrahidrofurano (300 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente 15 minutos a 10 °C y se apagó con ácido clorhídrico diluido. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavaron consecutivamente con agua y solución de cloruro sódico acuoso saturado. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por destilación fraccionada (0.1-3 mbar) a 250 °C. Los materiales de partida que no reaccionaron junto con los subproductos del proceso se eliminan a 200 °C a presión reducida dejando detrás el producto puro. (~57 g, 80 % de rendimiento).

Ejemplo-4

Proceso para la preparación del compuesto de la Fórmula-V (donde $\text{R}_1 = \text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$, R_3 , $\text{R}_4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y R_6 , $\text{R}_7 = \text{Me}$).

Una mezcla de polvo de magnesio (15.5 g) y tetrahidrofurano (175 ml) se calentaron hasta el reflujo y 1,2-dibromoetano (1 ml) se añadió durante un periodo de 2 minutos. Una solución de 2-{4-metoxi-3-(3-metoxipropoxil)]-fenilmetil-3-metil-1-clorobutano (50 g), 1,2-dibromoetano (5.6 ml) y tetrahidrofurano (500 ml) se añadió en forma de gotas durante un periodo de 15 minutos a 60-65 °C. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después se añadió a una solución de 5-cloro-2-isopropil-n,n-dimetilpent-4-enamida-(2S,4E) (27.5 g), N-metilpirrolidona (0.30 g) y acetil acetato de hierro (III) (1.2 g) en tetrahidrofurano (300 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente 15 minutos a 10 °C y se apagó con ácido clorhídrico diluido. La mezcla de reacción se extrajo con diisopropiléter y las fases orgánicas se lavaron consecutivamente con agua y solución de cloruro sódico acuoso saturado. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por destilación fraccionada (0.1-3 mbar) a 250 °C. Los materiales de partida que no reaccionaron junto con los subproductos del proceso se eliminan a 200 °C a presión reducida dejando detrás el producto puro. (~57 g, 80 % de rendimiento).

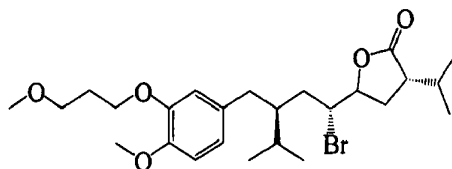
Ejemplo-5

Proceso para la preparación del compuesto de la Fórmula-V (donde $R_1 = \text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{OCH}_3$, R_3 , $R_4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, y R_6 , $R_7 = \text{Me}$).

Una mezcla de polvo de magnesio (8.4 g) y tetrahidrofurano (75 ml) se calentó hasta 60-65 °C y se añadió yodo (100 mg). Una solución de 2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxil)-fenil]metil-3-metil-1-clorobutano (40 g), 1,2-dibromoetano (1.2 g) y tetrahidrofurano (200 ml) se añadió en forma de gotas durante un periodo de 15-30 minutos a 60-65 °C. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después se añadió una solución de 5-cloro-2-isopropil-n,n-dimetilpent-4-enamida-(2S,4E) (25.4 g), N-metilpirrolidona (0.36 g) y acetil acetato de hierro (III) (0.54 g) en tetrahidrofurano (300 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente 15 minutos a 10 °C y se apagó con ácido clorhídrico diluido. La mezcla de reacción se extrajo con diisopropiléter y las fases orgánicas se lavaron consecutivamente con agua y solución de cloruro sódico acuoso saturado. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por destilación fraccionada (0.1-3 mbar) a 250 °C. Los materiales de partida que no reaccionaron junto con los subproductos del proceso se eliminan a 200 °C a presión reducida dejando detrás el producto puro. (~46 g, 80 % de rendimiento).

Ejemplo-6

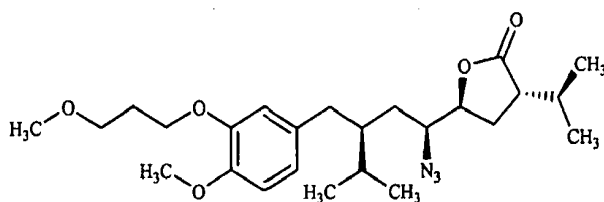
Preparación del compuesto de bromo lactona.



El compuesto de la Fórmula-V (15 gm), obtenido a partir del Ejemplo-2 y THF (165 ml) se tomó en un matraz de FR a 30 °C. A esta mezcla de reacción agua DM (1.68 ml) se añadió y se agitó. La masa de reacción se enfrió y a esta se añadió ácido orto-fosfórico (2.3 ml) y N-bromo succinamida (6.6 gm) en forma de lote alternativamente a intervalos cada 3 min y la temperatura se mantuvo a 5 °C por 1-2 hrs. Después del completamiento de la reacción, la masa de reacción se apagó con hidrógeno sulfito sódico y la masa de reacción se extrajo con éter de isopropilo (225 ml). La capa orgánica se lavó con 1N HCl (150 ml) seguido por agua. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico saturado y solución de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el solvente se destiló completamente al vacío. El residuo obtenido se cristalizó en una mezcla de 1:2 IPE/n-hexano. El compuesto se filtró y se lavó con 1:2 IPE/n-hexano enfriado previamente. El compuesto húmedo se secó para producir el compuesto de bromo lactona.

Ejemplo-7

Proceso para la preparación del compuesto de azida-X

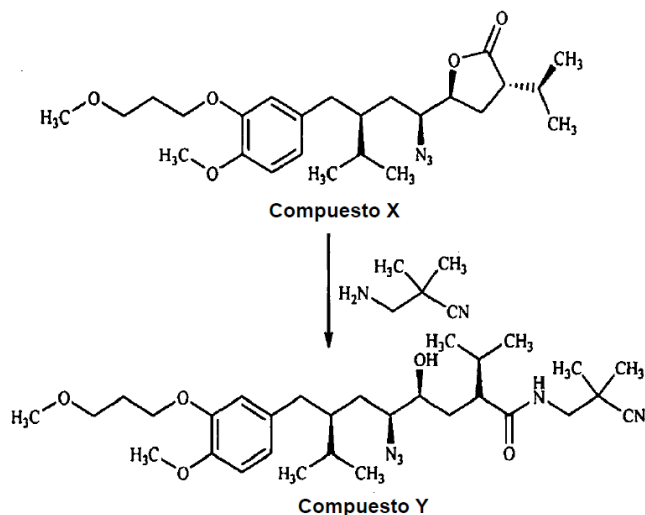


Compuesto X

El tolueno (150 ml) y el compuesto de bromo lactona (4.28 gm) obtenido del Ejemplo-3 se tomó en un matraz y se añadió azida sódica (5.2 gm). A esto se añadió agua DM (10 ml) y Aiquat-336 (1.0 gm) y la masa de reacción se mantuvo a 75-80 °C por 48 hrs. A esto se añadió agua DM (50 ml). Las capas se separaron y la masa de reacción se extrajo con tolueno (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua DM (50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el solvente se destiló completamente al vacío. El residuo obtenido, se cristalizó en una mezcla de 1:2 IPE/n-hexano. El compuesto se filtró y se lavó con 1:2 IPE/n-hexano enfriado previamente. El compuesto húmedo se secó para producir el compuesto de azida-X.

Ejemplo-8

Síntesis del compuesto-Y:



Una mezcla del compuesto-X (12.0 g), 3-amino-2,2-dimetil-propionitrilo (4.2 g), 45 mg 2-hidroxipiridina en 12 ml de trietilamina se agitó por aproximadamente 30 horas a 80-90 °C. El progreso de la reacción se controló por análisis HPLC. Después del completamiento de la reacción, esta se concentró hasta un residuo y el residuo se disolvió en diéter de isopropilo y se agitó con NaOH acuoso para eliminar el compuesto X que no reaccionó. Las capas se separaron y el extracto de diéter de isopropilo se concentró para dar el residuo (13.0 g).

Ejemplo-9

Síntesis del compuesto-Y:

Una mezcla del compuesto-X (12.0 g), 3-amino-2,2-dimetil-propionitrilo (4.2 g), 3.7 g de 2-hidroxipiridina en 12 ml de trietilamina se agitó por aproximadamente 30 horas a 80-90 °C. El progreso de la reacción se controló por análisis HPLC. Después del completamiento de la reacción, esta se concentró hasta un residuo y el residuo se disolvió en diéter de isopropilo y se agitó con NaOH acuoso para eliminar el compuesto X que no reaccionó. Las capas se separaron y el extracto de diéter de isopropilo se concentró para dar el residuo (12.0g).

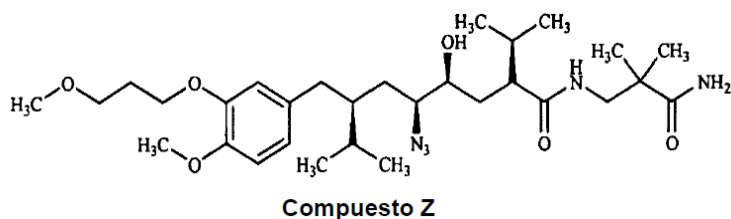
Ejemplo-10

Síntesis del compuesto-Y:

Una mezcla del compuesto-X (12.0 g), 3-amino-2,2-dimetil-propionitrilo (4.2 g), 3.7 g de 2-hidroxipiridina en 12 ml de trietilamina se agitó por aproximadamente 36 horas a 60-65 °C. El progreso de la reacción se controló por análisis HPLC. Después del completamiento de la reacción, esta se concentró hasta un residuo y el residuo se disolvió en diéter de isopropilo y se agitó con NaOH acuoso para eliminar el compuesto X que no reaccionó. Las capas se separaron y el extracto de diéter de isopropilo se concentró para dar el residuo (12.5 g).

Ejemplo-11

Síntesis del compuesto-Z:



15 A una solución del compuesto-Y (13 g, obtenido en el Ejemplo 2) se disolvió en NaOH acuoso (5 g disueltos en 45 ml de agua DM), 35 % peróxido de hidrógeno (20 ml) se añadió a temperatura ambiente y se agitó a 30 °- 40 °C por 2-4 h. El progreso de la reacción se controló por análisis HPLC. Después del completamiento de la reacción los peróxidos se destruyeron por agitación con solución de bisulfito sódico. Después el Producto se extrajo en diclorometano (3x75 ml. El extracto de diclorometano se lavó con salmuera y se concentró hasta obtener el compuesto Z como un líquido viscoso (12.3 g).

20 Ejemplo-12

Síntesis del hemifumarato de Aliskiren:

25 El Compuesto-Z (12.3 g, obtenido en el Ejemplo 3) y etanolamina (1.3 g) se disolvieron en etanol y se hidrogenaron a aproximadamente 3 Kg de presión en presencia de Pd/C (600 mg, 5 % p/p) por 3-4 h. El catalizador se filtró y el filtrado claro se trató con ácido fumárico (1.23 g). La solución se filtró a través de una almohadilla de celita para obtener una solución libre de partículas que se concentró adicionalmente a presión reducida por debajo de 40 °C. Se añadió acetonitrilo al concentrado y la destilación se continuó para eliminar el etanol residual. A este residuo se

30 añadió una mezcla de acetonitrilo/etanol (97:3) y la solución obtenida se agitó durante toda la noche para cristalizar el producto. la lechada del producto se enfrió, se filtró y se lavó con acetonitrilo previamente congelado. El producto se secó al vacío a 35 °C para dar el hemifumarato de Aliskiren (9 g).

35 Ejemplo-13

Síntesis del hemifumarato de Aliskiren:

40 El Compuesto-Z (6 g) y etanolamina (0.9 g) se disolvieron en metanol y se hidrogenaron a aproximadamente 3 Kg de presión en presencia de Pd/C (600 mg, 5 % p/p) por 3-4 h. El catalizador se filtró y el filtrado claro se trató con ácido fumárico (600 mg). La solución se filtró a través de una almohadilla de celita para obtener una solución libre de partículas que se concentró adicionalmente a presión reducida por debajo de 40 °C. Se añadió acetonitrilo al concentrado y la destilación se continuó para eliminar el metanol residual. A este residuo se añadió una mezcla de acetonitrilo/etanol (97:3) y la solución obtenida se agitó durante toda la noche para cristalizar el producto. La lechada del producto se enfrió, se filtró y se lavó con acetonitrilo previamente congelado. El producto se secó al vacío a 35 °C

45 para dar el hemifumarato de Aliskiren (4 g).

Ejemplo-14

50 Proceso para la preparación de hemifumarato de Aliskiren a partir del compuesto de la Fórmula-IV (donde R₁= OCH₂OCH₂CH₃, R₂=OCH₃, R₃, R₄= -CH(CH₃)₂).

55 El compuesto de azida de la Fórmula-IV se hidrogenó por 4 horas en presencia de 10 % Pd/C (1 g) y etanolamina (1 g) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente y 3.0 Mbar de presión. La mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó con etanol (25 ml). El residuo obtenido se disolvió en terc-butil metil éter y consecutivamente lavado con agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para dar el residuo. El residuo se mezcló con ácido fumárico (0.5 g), se disolvió en etanol y se filtró. El filtrado se concentró por evaporación hasta un peso total de 7.0 gramos y se disolvió en acetonitrilo (125 ml) a 35 °C. La mezcla resultante se inculó con 10 mg de hemifumarato de Aliskiren y se agitó por 17 horas a temperatura ambiente. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se filtró por succión después de 2 horas. El residuo se lavó con acetonitrilo y después se secó al vacío a 35 °C para producir hemifumarato de Aliskiren como cristales blancos.

60

Ejemplo-15

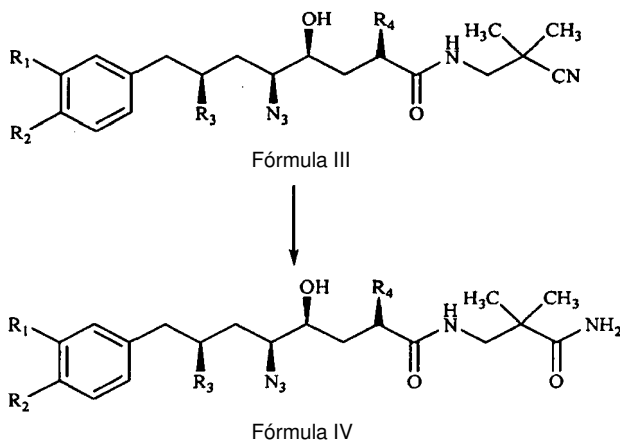
Proceso para la preparación de hemifumarato de Aliskiren a partir del compuesto de la Fórmula-IV (donde $R_1 = OCH_2OCH_2CH_3$, $R_2 = OCH_3$, $R_3, R_4 = -CH(CH_3)_2$).

5 El compuesto de azida de la Fórmula-IV se hidrogenó por 4 horas en presencia de 10 % Pd/C (1 g) y etanolamina (1 g) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente y 3.0 Mbar de presión. La mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó con metanol (25 ml). El residuo obtenido se disolvió en terc-butil metil éter y consecutivamente lavado con
10 agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para dar el residuo. El residuo se mezcló con ácido fumárico (0.5 g), se disolvió en etanol y se filtró. El filtrado se concentró por evaporación hasta un peso total de 7.0 gramos y se disolvió en acetonitrilo (125 ml) a 35 °C. La mezcla resultante se inoculó con 10 mg of hemifumarato de Aliskiren y se agitó por 17 horas a temperatura ambiente. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se filtró por succión después de 2 horas. El residuo se lavó con acetonitrilo y
15 después se secó al vacío a 35 °C para producir hemifumarato de Aliskiren como cristales blancos.

Reivindicaciones

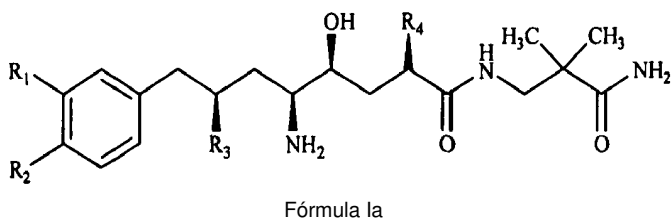
1. Un proceso para la preparación de Aliskiren o sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende las etapas de:

a) convertir el grupo ciano de un compuesto de la Fórmula-III en un grupo amida para dar un compuesto de la Fórmula-IV;



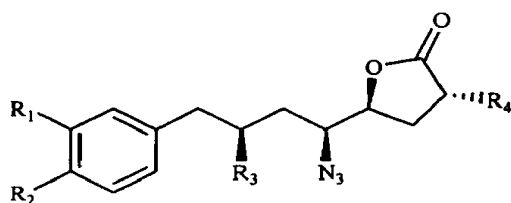
en donde R_1 y R_2 son independientemente entre ellos H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 halógeno alquilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6 alcoxi- C_1 - C_6 alquiloxi, R_3 es C_1 - C_6 alquilo y R_4 es C_1 - C_6 alquilo,

b) reducir el grupo azida del compuesto de la Fórmula-IV para formar un grupo amina y aislar el compuesto de la Fórmula-Ia; y



c) opcionalmente convertir el compuesto de la Fórmula-Ia en una sal farmacéuticamente aceptable.

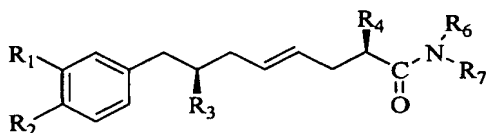
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula-III se prepara al reaccionar un compuesto de la Fórmula-II, con 3-Amino-2,2-dimetil-propionitrilo



Fórmula II

en donde R_1 y R_2 son independientemente entre ellos H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 halógeno alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi- C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 alcoxi- C_1-C_6 alquiloxi, R_3 es C_1-C_6 alquilo, R_4 es C_1-C_6 alquilo.

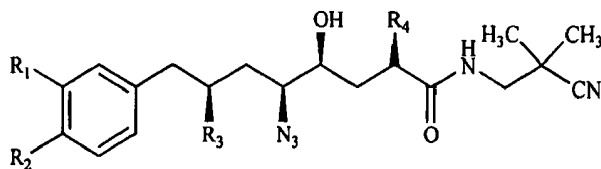
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reducción del grupo azida del compuesto de la Fórmula-IV se lleva a cabo al usar Pd/C.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reducción del grupo azida del compuesto de la Fórmula-IV se lleva a cabo en presencia de un solvente alcohólico.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el solvente alcohólico usado en la reducción del grupo azida del compuesto de la Fórmula-IV se selecciona de etanol, metanol e isopropanol.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto de la Fórmula-II se prepara a partir del compuesto de la Fórmula-V.



Fórmula V

en donde R_1 y R_2 son independientemente entre ellos H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 halógeno alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi- C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 alcoxi- C_1-C_6 alquiloxi, R_3 es C_1-C_6 alquilo, R_4 es C_1-C_6 alquilo, R_6 es C_1-C_6 alquil y R_7 es C_1-C_6 alquil o C_1-C_6 alcoxi.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto de la Fórmula-V se purifica por destilación fraccionada.
8. Un compuesto de la Fórmula-III



Fórmula III

en donde R_1 y R_2 son independientemente entre ellos H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 halógeno alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxi- C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 alcoxi- C_1-C_6 alquilo, R_3 es C_1-C_6 alquilo, y R_4 es C_1-C_6 alquilo.

9. Uso de un compuesto de la Fórmula-III en la preparación de Aliskiren o sales farmacéuticamente aceptables de este.

10. Un compuesto de la Fórmula-A1

