

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 007**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/02** (2006.01)

**C07C 231/14** (2006.01)

**C07C 237/22** (2006.01)

**C07C 271/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2012 E 12738468 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2736875**

54 Título: **Proceso químico para la apertura de compuestos cíclicos**

30 Prioridad:

**28.07.2011 EP 11382261**

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

**13.11.2015**

73 Titular/es:

**CHEMO IBÉRICA, S.A. (100.0%)  
Gran Via de Carles III, 98 7è Edifici Trade  
08028 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CARCONE, LUCA;  
MAGRONE, DOMENICO;  
BARRECA, GIUSEPPE;  
RASPARINI, MARCELLO y  
LIMING, HUAN**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 551 007 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

5

Proceso químico para la apertura de compuestos cíclicos

**Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un proceso para la apertura de anillos de lactona o de lactama útil en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos y de los intermedios de los mismos, particularmente Aliskiren.

10

**Antecedentes de la invención**

[0002] La renina es una enzima proteolítica, perteneciente a la clase de las hidrolasas secretadas por las células yuxtglomerulares del aparato renal, que, si está activada, pasa a la sangre, donde induce la hidrólisis de la angiotensina y la liberación del decapeptido de la angiotensina I, que se hidroliza en los pulmones, en los riñones y en muchos otros órganos para proporcionar el octapeptido angiotensina II.

15

[0003] Este péptido aumenta directamente la presión arterial, induciendo la vasoconstricción arterial, e indirectamente, causando la liberación de la aldosterona desde las glándulas adrenérgicas, una hormona que consigue la retención de los iones del sodio, induciendo un aumento de los volúmenes de fluidos extracelulares.

[0004] Los inhibidores de la renina reducen la formación de la angiotensina I y por lo tanto de la angiotensina II. La concentración reducida de estos péptidos es la razón principal del efecto hipotensivo de estos inhibidores, haciéndolos útiles en la prevención y el tratamiento de la hipertensión, del paro cardíaco, del glaucoma, del infarto del miocardio y del fallo renal.

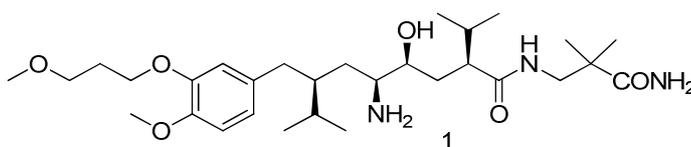
20

[0005] Aliskiren es el primero de una nueva clase de inhibidores potentes de la renina oralmente disponibles aprobados por el FDA y el EMEA.

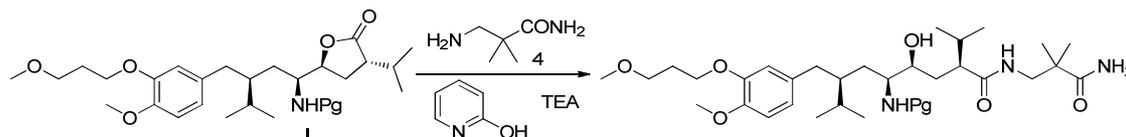
[0006] Particularmente, su sal hemifumarato está registrada por Novartis con el nombre comercial de Tekturna®. Químicamente se define como hemifumarato de (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil) - 4-hidroxi-2-isopropil-7- (4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi) bencil)-8-metilnonanamida.

[0007] Aliskiren (1) es esquematizado en la figura de abajo:

25



[0008] La patente europea EP 0678503 B1 reivindica Aliskiren (específicamente su sal hemifumarato) y el método para su preparación. Este proceso implica la apertura del anillo de lactona en el compuesto (I) por tratamiento con una amina (4) en presencia de trietilamina y de 2-hidroxipiridina, según lo representado en el siguiente esquema:



[0009] Procesos similares se describen en las solicitudes de patente internacionales WO 02/08172 A1 y WO 02/02508 A1, pertenecientes a Speedel Pharma, en la solicitud de patente US 2010/0124550 A1 de

Auspex Pharmaceuticals, o en la solicitud de patente internacional WO 2010/024772 A1 de Medivir Ab.

5 [0010] La apertura del anillo de lactona se puede llevar a cabo por el tratamiento con la amina (4) usando un disolvente y una base tal como trietilamina o dimetilaminopiridina, según lo descrito en la solicitud de patente internacional WO 2007/039183 A1 de Novartis.

[0011] Un proceso alternativo se describe en "A stereocontrolled synthesis of 2R-benzyl-5S-tert-butoxycarbonylamino-4R- (tert-butyl dimethylsilyloxy) - 6-phenyl-hexanoic acid"; A. Nadin y otros: *Tetrahedron* (2001), 57(9), 1861-1864, donde el anillo de lactona se hidroliza al ácido hidroxil correspondiente, seguido por la protección del alcohol y de la formación del enlace amida usando un agente de acoplamiento.

10 [0012] Un proceso directo de aminólisis se describe en "Formal Total Synthesis of the Potent Renin Inhibitor Aliskiren: Application of a SmI<sub>2</sub>-Promoted Acyl-like Radical Coupling" K.B. Lindsay y otros: *Journal of Organic Chemistry* (2006), 71(13), 4766-4767. Según el proceso aquí descrito, el anillo de lactona en el compuesto (I) se trata con la amina (4) en presencia de Al(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

[0013] Otro método sintético para abrir un anillo de lactona, se describe en la solicitud de patente internacional WO 03/103653 A1 de Elan Pharmaceuticals, que comprende la reacción con la amina (4) en presencia de un ácido carboxílico, específicamente ácido acético.

15 [0014] Sin embargo, todos los procesos citados anteriormente proporcionan la amida deseada con rendimientos extremadamente bajos y en algunos casos se involucra el uso de reactivos no fácilmente manejables a escala industrial.

20 [0015] Procesos mejorados de aminólisis directa se describen en "A convergent synthesis approach towards CGP60536B, a non-peptide orally potent renin inhibitor, via an enantiomerically pure ketolactone intermediate", H. Rüeger y otros: *Tetrahedron Letters* (2000), 40(51), 10085-10089, en el cual el compuesto (I) reacciona bajo condiciones libre de disolvente con la amina (4), la trietilamina y la 2-hidroxipiridina; o en la patente europea EP 1789377 B1, donde se lleva a cabo la misma reacción usando un disolvente, particularmente metil-tert-butileter. Estos dos procesos proporcionan la amida deseada con rendimientos extremadamente bajos.

[0016] Otra mejora adicional en el proceso sintético de la apertura del anillo de lactona se divulga en la "Amide Bond Formation via Reversible, Carboxylic Acid-Promoted Lactone Aminolysis", M.A. Foley y otros: *Organic Process Research & Development* (2010), 14(5), 1177-1181, o en la solicitud de patente internacional WO 2011/019789 A1 (Novartis), donde se obtienen los mejores rendimientos para la aminólisis por tratamiento de la lactona (I) con un exceso de la amina (4) bajo condiciones libre de disolvente y en presencia del ácido 2-etilhexanoico como catalizador.

25 [0017] Estos dos procesos sintéticos, que son de hecho mejoras con respecto al arte anterior, se ven afectados por rendimientos muy bajos que se podrían aumentar a niveles aceptables (conversión del 90% por HPLC) utilizando solamente enormes excesos de la amina (4) (hasta 100 equivalentes).

[0018] Además el uso de condiciones libre de disolvente puede ser problemático a escala industrial.

[0019] Es así un objeto de la presente invención proporcionar un proceso industrial para la producción de ingredientes activos y de los intermedios de los mismos, particularmente Aliskiren, que implica una apertura del anillo de lactona o de lactama como etapa clave, consiguiendo un mejor rendimiento en comparación con los procesos del estado de la técnica.

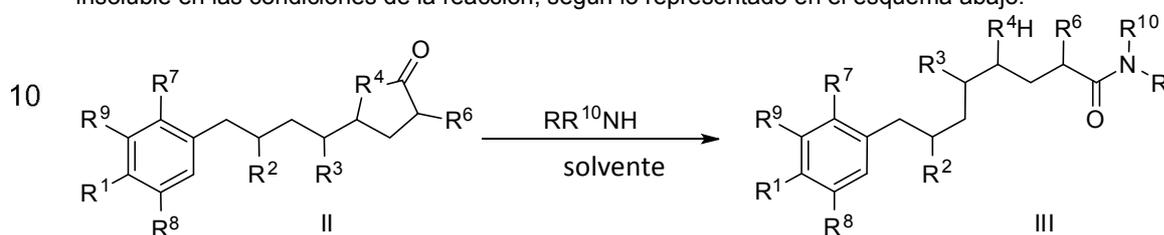
#### Descripción resumida de la invención

[0020] Este y otros aspectos se alcanzan en la presente invención, la cual se refiere a un proceso de aminólisis de anillos de lactona o de lactama por el tratamiento con una amina de la fórmula general

RR<sup>10</sup>NH, en presencia de un catalizador y opcionalmente de un co-catalizador, en un disolvente en el cual el compuesto que contiene el anillo de lactona o de lactama sea soluble y la amida, producto de la reacción, sea insoluble en las condiciones de la reacción.

5 [0021] Los inventores han encontrado sorprendentemente que seleccionando un disolvente con las características enumeradas antes es posible obtener excelentes rendimientos y una elevada pureza óptica y pureza química de los productos aislados.

[0022] Particularmente, la presente invención se refiere a la preparación de un compuesto (III) por tratamiento de un compuesto que contiene un anillo de lactona o de lactama (II) con una amina de la fórmula general RR<sup>10</sup>NH, en presencia de un catalizador y en un disolvente donde el producto es insoluble en las condiciones de la reacción, según lo representado en el esquema abajo:



15 en el cuál los sustituyentes tienen los siguientes significados:

- R es hidrógeno o un grupo seleccionado entre un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, sustituido preferiblemente, o un aril (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo;
- R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, OH, OPg o un grupo seleccionado entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o -OR<sup>5</sup>OR<sup>11</sup>;
- R<sup>2</sup> es un grupo seleccionado entre un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado o un alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;
- R<sup>3</sup> se selecciona entre NH<sub>2</sub>, NHPg, N (Pg)<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, halógeno, NO<sub>2</sub>, OH, OLg;
- R<sup>4</sup> se selecciona entre O, NH, NPg;
- 20 - R<sup>5</sup> es un grupo seleccionado entre un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado o un alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;
- R<sup>6</sup> es un grupo seleccionado entre un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado o un alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;
- R<sup>10</sup> es hidrógeno o un grupo seleccionado entre un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, sustituido preferiblemente, o un aril (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo;
- R<sup>11</sup> es un grupo seleccionado entre un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado o un alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado;
- Pg es uno de los grupos protectores de la función hidroxí o de la función amina conocidos en el campo; y
- 25 - Lg es uno de los grupos salientes conocidos por la persona experta en el arte; con la condición que R y R<sup>10</sup> no pueden ser simultáneamente hidrógeno.

[0023] Con la definición "aril (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo", según lo utilizado en el texto y en las reivindicaciones, significa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado sustituido con un grupo arilo. Opcionalmente el compuesto (III), obtenido como producto de la reacción de aminólisis, se puede convertir en un inhibidor de la renina eliminando los posibles grupos protectores presentes en el compuesto.

[0024] Un aspecto más de la presente invención es un proceso para la preparación de Aliskiren o de sus sales farmacéuticamente aceptadas o uno de los intermedios útiles para su síntesis, por tratamiento de un compuesto que contiene un anillo de lactona o de lactama (II) en las condiciones descritas anteriormente y opcionalmente convirtiendo el intermedio así obtenido en Aliskiren o su sal.

5 [0025] Un objeto preferido de esta invención es un proceso para preparar la sal hemifumarato de (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil) - 4-hidroxi-2-isopropil-7- (4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi) bencil)-8-metilnonanamida, que comprende hacer reaccionar una *tert*-butil o un bencil ((1S,3S)-1-((2S,4S)-4-isopropil-5-oxotetrahidrofuran-2-il)-3-(4-metoxi-3- (3-metoxipropoxi)bencil)-4-metilpentil)carbamato con 3-amino-2,2-dimetilpropanamida en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador y opcionalmente convertir el así obtenido ((3S,5S,6S,8S)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi) bencil)-2,9-dimetildecán-5-il)carbamato en la sal hemifumarato de Aliskiren por eliminación de los grupos protectores presentes y posteriormente por reacción con el ácido fumárico.

### Descripción detallada de la invención

10 [0026] El proceso sintético objeto de esta invención comprende la aminólisis de un compuesto que contiene un anillo de lactona o de lactama (II) (en el caso de un anillo de lactama, protegido opcionalmente), solubilizado en un disolvente adecuado, por tratamiento con una amina primaria o secundaria de fórmula general  $RR^{10}NH$  en presencia de un catalizador.

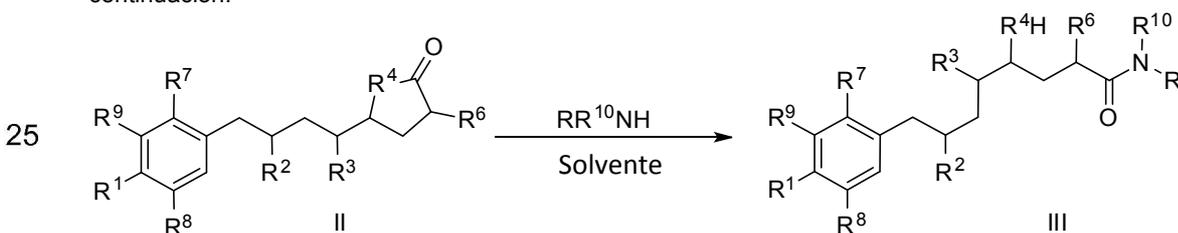
[0027] Opcionalmente, el compuesto así obtenido (III) se puede desproteger de los grupos protectores presentes y convertir posteriormente en una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por el tratamiento por ejemplo con un ácido inorgánico, para proporcionar preferiblemente su clorhidrato o su bromhidrato, o por el tratamiento con un ácido orgánico para producir por ejemplo su sal málica, maleica o succínica, preferiblemente su sal hemifumarato.

15 [0028] Los compuestos que contienen un anillo de lactona o de lactama se entienden como los de la fórmula general (II) que contengan por lo menos uno de estos anillos, pero podrían también contenerlos simultáneamente.

[0029] El término catalizador se refiere a cualquier compuesto que pueda promover la apertura del anillo de lactona o de lactama para proporcionar el producto (III) bajo las condiciones de reacción descritas anteriormente.

20 [0030] Además todos los compuestos citados en la presente descripción que admiten la forma de enantiómero o de diastereoisómero pueden estar presentes como mezcla racémica, enantio- o mezcla diastereo-enriquecida o bajo la forma de diastereoisómeros o enantiómeros aislados.

[0031] La aminólisis de la lactona o de la lactama que contiene el compuesto (II) se esquematiza a continuación:



en donde los sustituyentes tienen los significados dados previamente.

[0032] La aminólisis del compuesto que contiene el anillo de lactama o de lactona (II) se realiza por tratamiento con una amina de fórmula general  $RR^{10}NH$ , en un disolvente adecuado con un catalizador, el cual podría ser un ácido de Brønsted, preferiblemente débil, opcionalmente (cuando el catalizador usado es un compuesto heterocíclico aromático) en presencia de un co-catalizador, por ejemplo, una amina terciaria (preferiblemente trietilamina), a una temperatura en el rango que comprende entre 50-

100°C, preferiblemente entre 60 y 85 °C.

[0033] Los posibles catalizadores son los ácidos, que pueden ser carboxílicos, preferiblemente monocarboxílico, de la fórmula general  $R^{12}CO_2H$ , donde  $R^{12}$  es por ejemplo un alquilo lineal o ramificado, un cicloalquilo, un alqueno lineal o ramificado, un arilo, o un arilalquilo; preferido es el ácido 2-etilhexanoico.

5

[0034] Una clase alternativa de ácidos que pueden ser utilizados como catalizadores en la presente invención son los compuestos organosulfurados de fórmula general  $R^{12}SO_3H$  en los cuales los significados posibles de  $R^{12}$  son iguales a los descritos anteriormente (por ejemplo ácido canforsulfónico).

[0035] Además posibles catalizadores útiles para el propósito son compuestos heterocíclicos aromáticos, preferiblemente monocíclicos, conteniendo por lo menos una función hidroxilo (OH) opcionalmente en equilibrio con su forma cetónica, opcionalmente y variablemente substituido, tal como, por ejemplo, ácido tiobarbitúrico o preferiblemente la 2-hidroxipiridina.

10

[0036] La cantidad de catalizador usada en la reacción está comprendida entre 0,5 y 1,5 equivalentes comparados a la cantidad molar del compuesto que contiene el anillo de lactona o de lactama (II), preferiblemente 0,5 equivalentes en el caso de un ácido monocarboxílico (por ejemplo ácido 2-etilhexanoico) o 1 equivalente cuando se utiliza un compuesto heterocíclico aromático, tal como, por ejemplo, el 2-hidroxipiridina.

[0037] Los co-catalizadores útiles para el objetivo (cuando el catalizador usado es un compuesto heterocíclico aromático), son bases orgánicas, como aminas, preferiblemente terciarias, en las cuales el sustituyente ligado al átomo de nitrógeno se selecciona entre un alquilo  $C_1-C_7$  lineal o ramificado, un alqueno  $C_1-C_7$  lineal o ramificado, un cicloalquilo  $C_1-C_7$ , un arilo, un heteroarilo, un heteroarilalquilo, tal como, por ejemplo, trietilamina, 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), etilidiisopropilamina, piridina, *N*-metilmorfolina o la 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

15

[0038] La cantidad de co-catalizador utilizada en la reacción está comprendida entre 0,5 y 1,5 equivalentes comparados a la cantidad molar del compuesto que contiene el anillo de lactona o de lactama (II) utilizado, preferiblemente 1,2 equivalentes.

20

[0039] Los disolventes útiles para la presente invención son aquellos en los que el producto (III), pero no el compuesto que contiene el anillo de lactona o de lactama (II), es insoluble, en el rango de temperatura en la cual se realiza la reacción. Esos disolventes podrían ser, por ejemplo, disolventes apolares apróticos, preferiblemente hidrocarburos tales como alcanos ( $C_5-C_{10}$  lineal o ramificado), cicloalcanos (preferiblemente  $C_5-C_{10}$ , opcionalmente ramificado), éteres, preferiblemente dialquil éteres ( $C_5-C_{10}$  lineal o ramificado); los disolventes particularmente preferidos son heptano, éter de isopropilo y ciclohexano.

[0040] El proceso de aminólisis es la reacción del compuesto que contiene el anillo de lactona o de lactama (II) con una amina primaria o secundaria de fórmula general  $RR^{10}NH$ , en la cual R y  $R^{10}$  tienen los significados dados anteriormente. Las posibles substituciones en los sustituyentes R y  $R^{10}$  son un grupo ciano, un grupo carboxílico libre, un éster (con un alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, un alqueno  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, un cicloalquilo  $C_3-C_8$ , un arilo, un arilalquilo), una amida (N-sin substituir, N-mono o N-disubstituido por ejemplo con un alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, un alqueno  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, un cicloalquilo  $C_3-C_8$ , un arilo, un arilalquilo), un aldehído o un acetal. Preferiblemente cuando el alquilo  $C_1-C_6$  se substituye con una amida esto es una amida primaria de la fórmula  $-(CO)NH_2$ .

25

[0041] El compuesto preferido para los propósitos de esta invención es 3-amino-2,2-dimetilpropanamida.

[0042] La cantidad de amina  $RR^{10}NH$  utilizada está comprendida en un rango entre 1,5 y 3,5

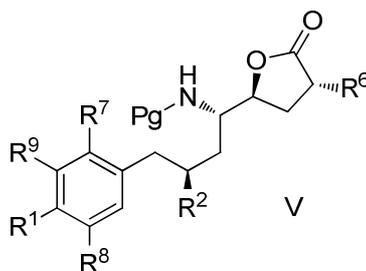
equivalentes comparados a la cantidad molar del compuesto que contiene el anillo de lactona o de lactama (II), preferiblemente variable entre 2 y 3 equivalentes cuando un ácido o un compuesto heterocíclico aromático se utiliza como catalizador (tal como ácido 2-etilhexanoico o 2-hidroxipiridina).

5 [0043] Generalmente, la reacción de aminólisis, objeto de esta invención, ocurre con diferentes tiempos dependiendo de las condiciones y en los reactivos usados.

[0044] Opcionalmente el producto (III), obtenido por la aminólisis del compuesto que contiene el anillo de lactona o de lactama (II), se puede convertir en un inhibidor de la renina por reducción (por ejemplo de una azida) o por la eliminación de los grupos protectores opcionales presentes en el compuesto.

10 [0045] La protección o la eliminación de estos grupos protectores se puede realizar según uno de los métodos conocidos, tal como, por ejemplo, los que están divulgados en Teodora W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1999).

[0046] El objeto preferido de esta invención es un proceso de aminólisis de compuestos (V) donde uno, dos o preferiblemente todos los estereocentros tienen la configuración representada en la siguiente figura:



[0047] Los significados de los sustituyentes son iguales a los dados anteriormente para el compuesto (III).

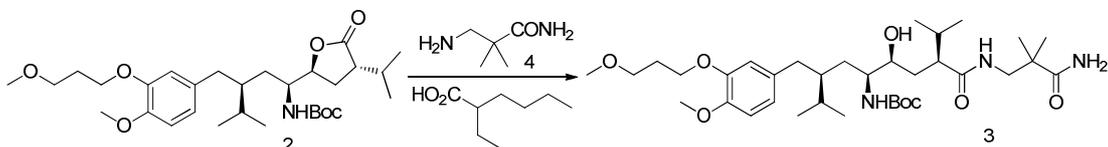
20 [0048] Los grupos de protección utilizables en esta invención son preferiblemente los que, ligado al grupo del -NH, forma un carbamato tal como, por ejemplo, un alcóxicarbonilo (preferiblemente *tert*-butoxicarbonilo, Boc abreviado) variablemente y opcionalmente sustituido (por ejemplo con un alquilo lineal o ramificado, un alcóxi lineal o ramificado, un grupo nitro o un haluro), un arilalcóxicarbonilo (preferiblemente benciloxi carbonilo, Cbz abreviado o Z), variablemente y opcionalmente sustituido (por ejemplo con un alquilo lineal o ramificado, un alcóxi lineal o ramificado, un grupo nitro o un haluro), un C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> alquiltiocarbonilo, (preferiblemente dodeciltiocarbonilo), un ariltiocarbonilo, o un arilalquiltiocarbonilo.

25 [0049] Ejemplos de posibles grupos protectores son p-NO<sub>2</sub>-benciloxicarbonilo, difenilmetoxi carbonilo, aliloxicarbonilo o 2,2,2-tricloroetoxi carbonilo.

[0050] Además, la invención será ilustrada por medio de los siguientes ejemplos.

### EJEMPLO 1

[0051] Preparación de *tert*-butil ((3*S*,5*S*,6*S*,8*S*)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecan-5-il)carbamato, compuesto de fórmula (III) en el cual R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=iPr, R<sup>3</sup>=NHBoc, R<sup>6</sup>=iPr, R<sup>4</sup>=O, R<sup>7</sup>=H, R<sup>8</sup>=H, R<sup>10</sup>=H, R<sup>9</sup>=O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, R=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.



[0052] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,13 g, 0,90 mmoles) a una suspensión en agitación de la lactona (2) (0,95 g, 1,77 mmoles) y de la amina (4) (0,52 g, 4,47 mmoles) en heptano (10,0 mL).

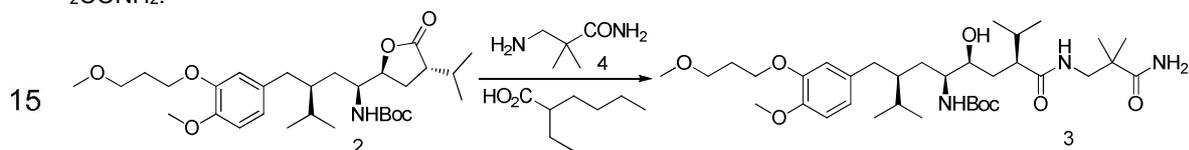
5 [0053] La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión (por HPLC) mayor del 95% (que tarda acerca de 40 horas).

[0054] Después de enfriar a temperatura ambiente se añade agua (10,0 mL) con agitación para obtener una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente, y después se lava con agua y heptano.

[0055] El residuo puede ser adicionalmente purificado mediante cristalización en acetato de isopropilo para obtener (3) (1,08 g, el 94%) como un sólido blanco.

## 10 EJEMPLO 2

[0056] Preparación del *tert*-butil ((3*S*,5*S*,6*S*,8*S*)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecán-5-il)carbamat, compuesto de fórmula (III) en el cual R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=iPr, R<sup>3</sup>=NHBoc, R<sup>6</sup>=iPr, R<sup>4</sup>=O, R<sup>7</sup>=H, R<sup>8</sup>=H, R<sup>10</sup>=H, R<sup>9</sup>=O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, R=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.



[0057] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,13 g, 0,90 mmoles) a una suspensión en agitación de lactona (2) (0,95 g, 1,77 mmoles) y de amina (4) (0,52 g, 4,47 mmoles) en éter de isopropilo (10,0 mL).

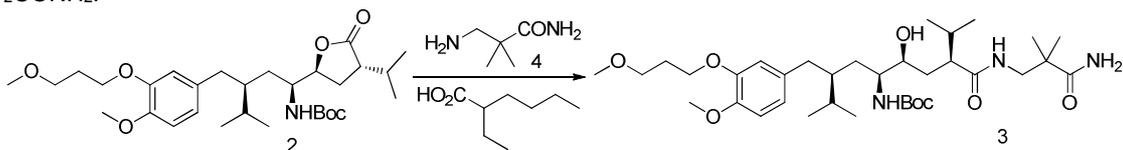
[0058] La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión (por HPLC) mayor del 95%.

20 [0059] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (10,0 ml) bajo agitación para obtener una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente, y después se lava con agua y éter de isopropilo.

[0060] El residuo puede ser adicionalmente purificado mediante cristalización en acetato de isopropilo para obtener (3) (1,04 g, 90%) como un sólido blanco.

## EJEMPLO 3

25 [0061] Preparación *tert*-butil ((3*S*,5*S*,6*S*,8*S*)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecán-5-il)carbamat, compuesto de fórmula (III) en el cual R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=iPr, R<sup>3</sup>=NHBoc, R<sup>6</sup>=iPr, R<sup>4</sup>=O, R<sup>7</sup>=H, R<sup>8</sup>=H, R<sup>10</sup>=H, R<sup>9</sup>=O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, R=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.



[0062] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,13 g, 0,90 mmoles) a una suspensión en agitación de lactona (2) (0,95 g, 1,77 mmoles) y de amina (4) (0,52 g, 4,47 mmoles) en ciclohexano (10,0 mL).

5 [0063] La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión (por HPLC) mayor del 95%.

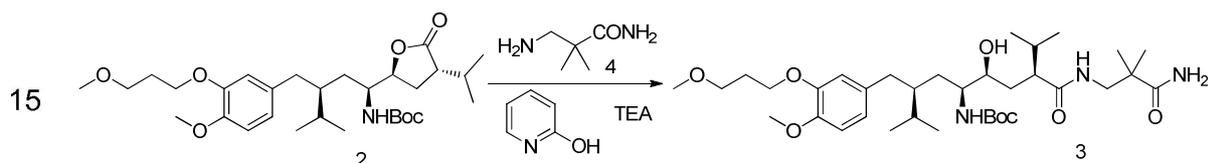
[0064] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (10,0 mL) bajo agitación para obtener una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente, y después se lava con agua y ciclohexano.

[0065] El residuo puede ser adicionalmente purificado mediante cristalización en acetato de isopropilo para obtener (3) (1,04 g, 90%) como un sólido blanco.

#### EJEMPLO 4

10

[0066] Preparación del *tert*-butil ((3S,5S,6S,8S)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecán-5-il)carbamato, compuesto de fórmula (III) en el cual R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=iPr, R<sup>3</sup>=NHBoc, R<sup>6</sup>=iPr, R<sup>4</sup>=O, R<sup>7</sup>=H, R<sup>8</sup>=H, R<sup>10</sup>=H, R<sup>9</sup>=O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, R=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.



[0067] Se añaden 2-hidroxipiridina (0,35 g, 3,68 mmoles) y la trietilamina (0,45 g, 4,45 mmoles) a una suspensión en agitación de la lactona (2) (2,00 g, 3,73 mmoles) y de la amina (4) (1,30 g, 11,19 mmoles) en heptano (20,0 mL).

20 [0068] La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión (por HPLC) mayor del 95%.

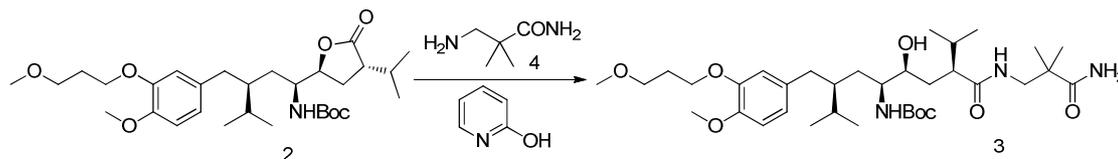
[0069] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (20,0 mL) con agitación para obtener una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente, y después se lava con agua y heptano.

[0070] El residuo puede ser adicionalmente purificado mediante cristalización en acetato de isopropilo para obtener (3) (2,25 g, el 94%) como un sólido blanco.

#### EJEMPLO 5

25

[0071] Preparación del *tert*-butil ((3S,5S,6S,8S)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecán-5-il)carbamato, compuesto de fórmula (III) en el cual R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=iPr, R<sup>3</sup>=NHBoc, R<sup>6</sup>=iPr, R<sup>4</sup>=O, R<sup>7</sup>=H, R<sup>8</sup>=H, R<sup>10</sup>=H, R<sup>9</sup>=O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, R=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.



[0072] Se añade 2-hidroxipiridina (0,35 g, 3,68 mmoles) a una suspensión en agitación de lactona (2)

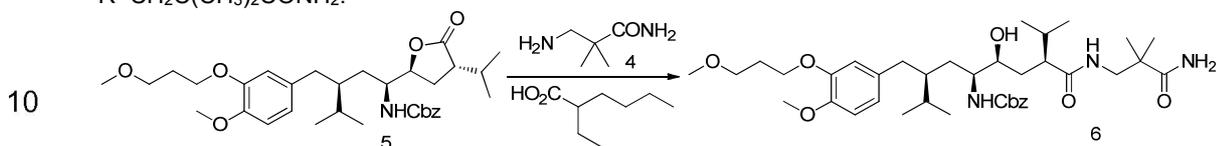


[0084] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (20,0 mL) bajo agitación para obtener una suspensión, que podría ser filtrada fácilmente, y después se lava con agua y heptano.

[0085] Se obtiene una mezcla (2):(3) = 75:25 en el sólido.

## 5 **EJEMPLO 8**

[0086] Preparación de Bencil ((3S,5S,6S,8S)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecán-5-il)carbamat, compuesto de fórmula (III) en el cual  $R^1=OMe$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=NHCbz$ ,  $R^6=iPr$ ,  $R^4=O$ ,  $R^7=H$ ,  $R^8=H$ ,  $R^{10}=H$ ,  $R^9=O(CH_2)_3OCH_3$ ,  $R=CH_2C(CH_3)_2CONH_2$ .



[0087] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,09 g, 0,62 mmoles) a una suspensión en agitación de la lactona (5) (0,72 g, 1,26 mmoles) y la amina (4) (0,37 g, 3,18 mmoles) en heptano (8,0 mL).

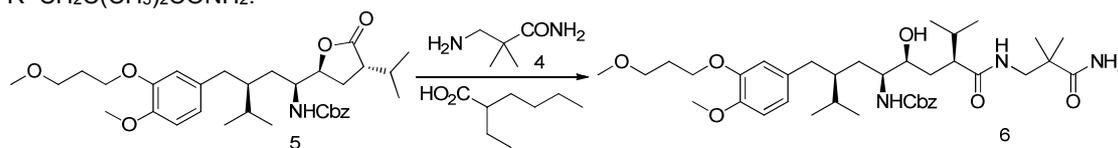
[0088] La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión (por HPLC) mayor del 80%.

15 [0089] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (10,0 ml) en agitación para obtener una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente, y después se lava con agua y heptano.

[0090] El residuo puede ser adicionalmente purificado mediante cristalización en acetato de isopropilo para obtener (6) (0,65 g, el 75%) como un sólido blanco.

## **EJEMPLO 9**

20 [0091] Preparación de Bencil ((3S,5S,6S,8S)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecán-5-il)carbamat, compuesto de fórmula (III) en el cual  $R^1=OMe$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=NHCbz$ ,  $R^6=iPr$ ,  $R^4=O$ ,  $R^7=H$ ,  $R^8=H$ ,  $R^{10}=H$ ,  $R^9=O(CH_2)_3OCH_3$ ,  $R=CH_2C(CH_3)_2CONH_2$ .



[0092] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,10 g, 0,69 mmoles) a una suspensión en agitación de la lactona (5) (0,82 g, 1,44 mmoles) y de la amina (4) (0,42 g, el 3,61 mmoles) en ciclohexano (8,0 mL).

[0093] La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión (por HPLC) mayor del 80%.

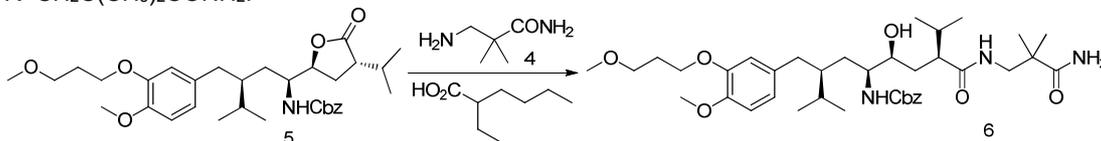
[0094] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (8,0 mL) con agitación para obtener una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente, y después se lava con agua y ciclohexano.

[0095] El residuo puede ser adicionalmente purificado mediante cristalización en acetato de isopropilo para obtener (6) (0,74 g, el 75%) como un sólido blanco.

## **EJEMPLO 10**

[0096] Preparación de Bencil ((3S,5S,6S,8S)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-

(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecán-5-il)carbamato, compuesto de fórmula (III) en el cual  $R^1=OMe$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=NHCbz$ ,  $R^6=iPr$ ,  $R^4=O$ ,  $R^7=H$ ,  $R^8=H$ ,  $R^{10}=H$ ,  $R^9=O(CH_2)_3OCH_3$ ,  $R=CH_2C(CH_3)_2CONH_2$ .



5 [0097] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,09 g, 0,69 mmoles) a una suspensión en agitación de la lactona (5) (0,71 g, 1,25 mmoles) y de la amina (4) (0,36 g, 3,10 mmoles) en éter de isopropilo (7,0 mL).

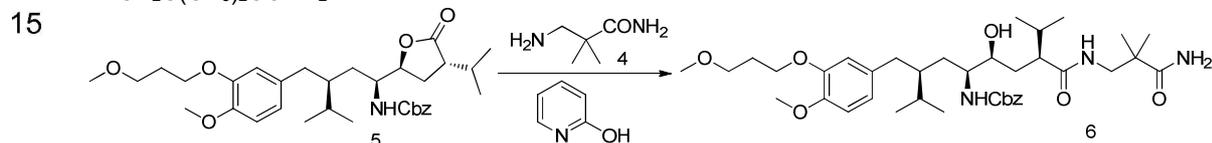
[0098] La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión (por HPLC) mayor del 90%.

[0099] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (8,0 mL) con agitación para obtener una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente, y después se lava con agua y éter de isopropilo.

10 [0100] El residuo puede ser adicionalmente purificado mediante cristalización en acetato de isopropilo para obtener (6) (0,74 g, el 86%) como un sólido blanco.

#### **EJEMPLO 11**

[0101] Preparación de Bencil ((3S,5S,6S,8S)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoyl)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecán-5-il)carbamato, compuesto de fórmula (III) en el cual  $R^1=OMe$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=NHCbz$ ,  $R^6=iPr$ ,  $R^4=O$ ,  $R^7=H$ ,  $R^8=H$ ,  $R^{10}=H$ ,  $R^9=O(CH_2)_3OCH_3$ ,  $R=CH_2C(CH_3)_2CONH_2$ .



[0102] Se añade 2-hidroxipiridina (0,14 g, 1,47 mmoles) a una suspensión en agitación de la lactona (5) (0,82 g, 1,44 mmoles) y de la amina (4) (0,42 g, 3,61 mmoles) en el éter de isopropilo (8,0 mL).

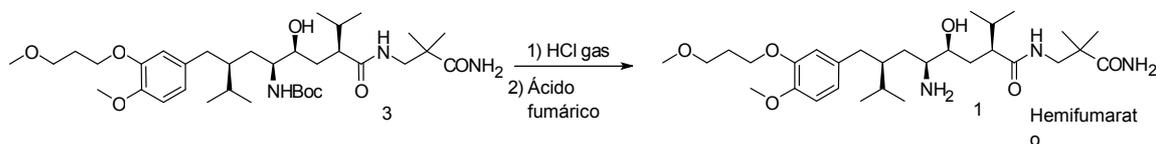
20 [0103] La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión (por HPLC) mayor del 80%.

[0104] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (8,0 mL) con agitación para obtener una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente, y después se lava con agua y éter de isopropilo.

25 [0105] El residuo puede ser adicionalmente purificado mediante cristalización en acetato de isopropilo para obtener (6) (0,69 g, el 70%) como un sólido blanco.

#### **EJEMPLO 12**

[0106] Preparación de la sal hemifumarato de (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-8-metilnonanamida, compuesto de fórmula (III) en el cual  $R^1=OMe$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=NH_2$ ,  $R^6=iPr$ ,  $R^4=O$ ,  $R^7=H$ ,  $R^8=H$ ,  $R^{10}=H$ ,  $R^9=O(CH_2)_3OCH_3$ ,  $R=CH_2C(CH_3)_2CONH_2$ .



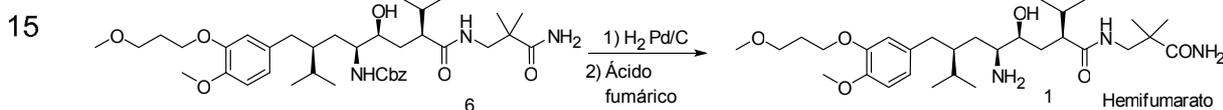
5 [0107] Una solución en agitación de N-Boc-Aliskiren (3) (1,00 g, 1,53 mmoles) en diclorometano (10,0 mL) a  $-10^{\circ}\text{C}$  se satura con ácido clorhídrico gas y es mantenida bajo agitación magnética durante 3 horas a  $0^{\circ}\text{C}$  y se controla por HPLC.

[0108] Cuando la reacción es completa, la mezcla se vierte una solución acuosa fría ( $5-10^{\circ}\text{C}$ ) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se separan las dos capas. La fase orgánica se evapora bajo vacío para obtener Aliskiren (1) con rendimiento cuantitativo. Se adiciona ácido fumárico (0,08 g, 0,69 mmoles) a una solución en agitación del Aliskiren obtenido en EtOH (4,0 mL).

10 [0109] La solución se evapora bajo vacío y se mantiene a la temperatura del baño de menos de  $30^{\circ}\text{C}$ . El residuo se cristaliza de una mezcla de acetonitrilo/etanol 95:5 (10,0 mL). Después de secado a  $60^{\circ}\text{C}$  se obtiene la sal hemifumarato de Aliskiren (0,87g, el 85%) con pureza HPLC  $\geq 99,9\%$ .

### EJEMPLO 13

[0110] Preparación de la sal hemifumarato de (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)encil)-8-metilnonanamida, compuesto de fórmula (III) en el cual  $\text{R}^1=\text{OMe}$ ,  $\text{R}^2=i\text{Pr}$ ,  $\text{R}^3=\text{NH}_2$ ,  $\text{R}^6=i\text{Pr}$ ,  $\text{R}^4=\text{O}$ ,  $\text{R}^7=\text{H}$ ,  $\text{R}^8=\text{H}$ ,  $\text{R}^{10}=\text{H}$ ,  $\text{R}^9=\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ ,  $\text{R}=\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ .



15 [0111] Se añade Pd/C 10%, 50% w/w húmedo (0,06 g, 0,03 mmoles) a una solución en agitación de N-Cbz-Aliskiren (6) (0,77 g, 1,12 mmoles) en isopropanol (7,0 mL). La mezcla se hidrogena bajo presión atmosférica y a temperatura ambiente hasta la conversión completa por HPLC.

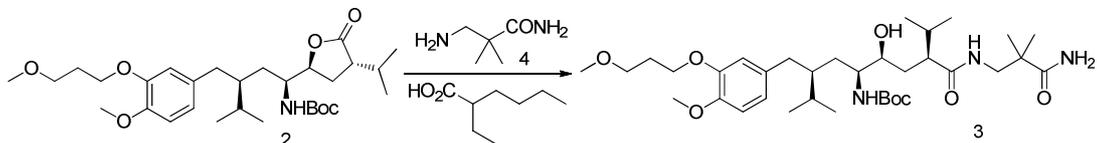
20 [0112] Se filtra el catalizador y la solución se evapora a vacío y se mantiene la temperatura del baño a menos de  $30^{\circ}\text{C}$  para obtener Aliskiren (1) con rendimiento cuantitativo.

[0113] Se adiciona ácido fumárico (0,08 g, 0,69 mmoles) a una solución en agitación del Aliskiren obtenido en EtOH (3,0 mL).

25 [0114] La solución se evapora a vacío manteniendo la temperatura del baño a menos de  $30^{\circ}\text{C}$ . El residuo se cristaliza de una mezcla de acetonitrilo/etanol 95:5 (8,0 mL). Después del secado a  $60^{\circ}\text{C}$  se obtiene la sal hemifumarato de Aliskiren (0,77g, rendimiento cuantitativo) con una pureza HPLC  $\geq 99,9\%$ .

### EJEMPLO 14

[0115] Preparación de *ter*-butil ((3S,5S,6S,8S)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)encil)-2,9-dimetildecan-5-il)carbamat, compuesto de fórmula (III) en el cual  $\text{R}^1=\text{OMe}$ ,  $\text{R}^2=i\text{Pr}$ ,  $\text{R}^3=\text{NHBoc}$ ,  $\text{R}^8=i\text{Pr}$ ,  $\text{R}^4=\text{O}$ ,  $\text{R}^7=\text{H}$ ,  $\text{R}^8=\text{H}$ ,  $\text{R}^{10}=\text{H}$ ,  $\text{R}^9=\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ ,  $\text{R}=\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ .



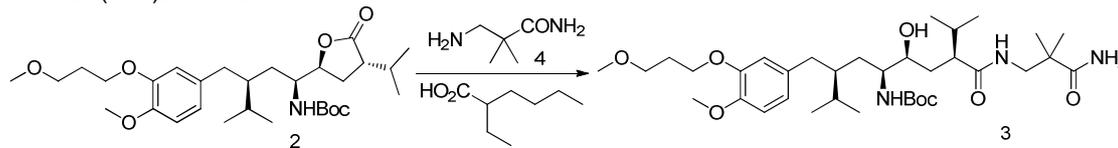
[0116] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,13 g, 0,90 mmol) a una suspensión en agitación de la lactona (2) (0,95 g, 1,77 mmol) y de la amina (4) (0,52 g, 4,47 mmol) en hexano (10 mL).

5 [0117] La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión de 98% por HPLC (tiempo de reacción aproximadamente 50 horas).

[0118] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (10 mL) con agitación para obtener una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente y después se lava con agua y hexano.

### EJEMPLO 15

10 [0119] Preparación de *ter*-butil ((3*S*,5*S*,6*S*,8*S*)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecán-5-il)carbamato, compuesto de fórmula (III) en el cual  $R^1=OMe$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=NHBoc$ ,  $R^6=iPr$ ,  $R^4=O$ ,  $R^7=H$ ,  $R^8=H$ ,  $R^{10}=H$ ,  $R^9=O(CH_2)_3OCH_3$ ,  $R=CH_2C(CH_3)_2CONH_2$ .



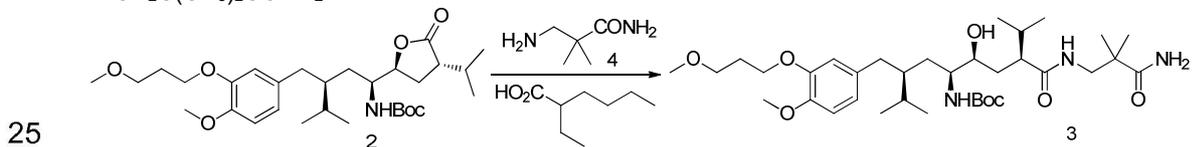
15 [0120] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,13 g, 0,90 mmol) a una suspensión en agitación de la lactona (2) (0,95 g, 1,77 mmol) y de la amina (4) (0,52 g, 4,47 mmol) en octano (10 mL).

[0121] La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión de 94% por ensayo cuantitativo HPLC (tiempo de reacción aproximadamente 50 horas).

[0122] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (10 mL) con agitación para obtener una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente y después se lava con agua y octano.

### EJEMPLO 16

20 [0123] Preparación de *ter*-butil ((3*S*,5*S*,6*S*,8*S*)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecán-5-il)carbamato, compuesto de fórmula (III) en el cual  $R^1=OMe$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=NHBoc$ ,  $R^6=iPr$ ,  $R^4=O$ ,  $R^7=H$ ,  $R^8=H$ ,  $R^{10}=H$ ,  $R^9=O(CH_2)_3OCH_3$ ,  $R=CH_2C(CH_3)_2CONH_2$ .



[0124] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,13 g, 0,90 mmol) a una suspensión en agitación de la lactona (2) (0,95 g, 1,77 mmol) y de la amina (4) (0,52 g, 4,47 mmol) en isooctano (10 mL).

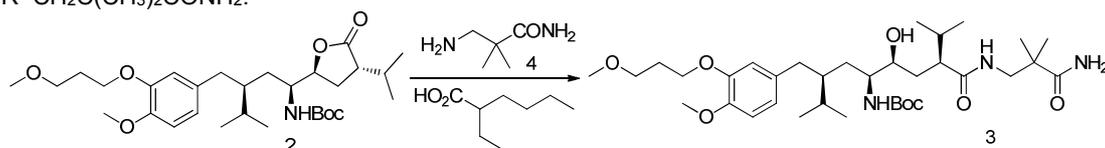
[0125] La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión de 93% por ensayo cuantitativo HPLC (tiempo de reacción aproximadamente 50 horas).

[0126] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (10 mL) con agitación para obtener

una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente y después se lava con agua e isoctano.

#### EJEMPLO 17

- 5 [0127] Preparación de *ter*-butil ((3*S*,5*S*,6*S*,8*S*)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecan-5-il)carbamato, compuesto de fórmula (III) en el cual  $R^1=OMe$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=NHBoc$ ,  $R^6=iPr$ ,  $R^4=O$ ,  $R^7=H$ ,  $R^8=H$ ,  $R^{10}=H$ ,  $R^9=O(CH_2)_3OCH_3$ ,  $R=CH_2C(CH_3)_2CONH_2$ .



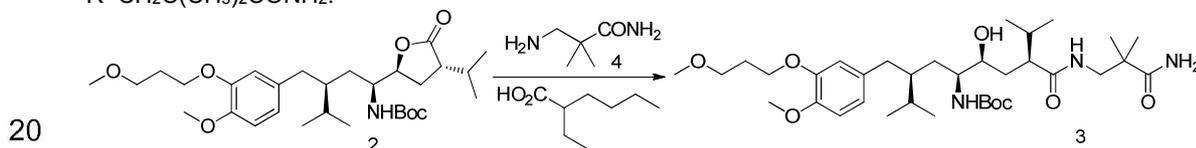
- 10 [0128] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,13 g, 0,90 mmol) a una suspensión en agitación de la lactona (2) (0,95 g, 1,77 mmol) y de la amina (4) (0,52 g, 4,47 mmol) en metil-*ter*-butil éter (10 mL).

[0129] La mezcla se calienta a 50 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión de 90% por ensayo cuantitativo HPLC (tiempo de reacción aproximadamente 70 horas).

[0130] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (10 mL) con agitación para obtener una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente y después se lava con agua y metil-*ter*-butil éter.

#### EJEMPLO 18

- 15 [0131] Preparación de *ter*-butil ((3*S*,5*S*,6*S*,8*S*)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecan-5-il)carbamato, compuesto de fórmula (III) en el cual  $R^1=OMe$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=NHBoc$ ,  $R^6=iPr$ ,  $R^4=O$ ,  $R^7=H$ ,  $R^8=H$ ,  $R^{10}=H$ ,  $R^9=O(CH_2)_3OCH_3$ ,  $R=CH_2C(CH_3)_2CONH_2$ .



- [0132] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,13 g, 0,90 mmol) a una suspensión en agitación de la lactona (2) (0,95 g, 1,77 mmol) y de la amina (4) (0,52 g, 4,47 mmol) en dibutil éter (10 mL).

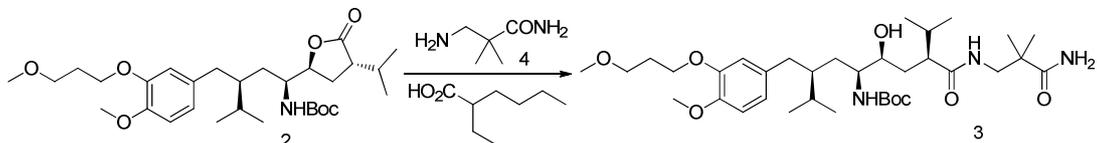
[0133] La mezcla se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética hasta que se alcance una conversión de 95% por ensayo cuantitativo HPLC (tiempo de reacción aproximadamente 70 horas).

- 25 [0134] Después de enfriar a temperatura ambiente se adiciona agua (10 mL) con agitación para obtener una suspensión, que puede ser filtrada fácilmente y después se lava con agua y dibutil éter.

#### EJEMPLO 19 (COMPARATIVO)

- [0135] Preparación de *ter*-butil ((3*S*,5*S*,6*S*,8*S*)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecan-5-il)carbamato, compuesto de fórmula (III) en el cual  $R^1=OMe$ ,  $R^2=iPr$ ,  $R^3=NHBoc$ ,  $R^6=iPr$ ,  $R^4=O$ ,  $R^7=H$ ,  $R^8=H$ ,  $R^{10}=H$ ,  $R^9=O(CH_2)_3OCH_3$ ,  $R=CH_2C(CH_3)_2CONH_2$ .

[0136] Este ejemplo se lleva a cabo utilizando tolueno como disolvente para el procedimiento de la presente invención; en la solicitud de patente internacional WO 2011/019789 se describe el tolueno como un disolvente adecuado para abrir la lactona o los compuestos que contienen el anillo de lactama. A continuación, se resumen las condiciones de reacción:



[0137] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,13 g, 0,90 mmol) a una suspensión en agitación de la lactona (2) (0,95 g, 1,77 mmol) y de la amina (4) (0,52 g, 4,47 mmol) en tolueno (10 mL).

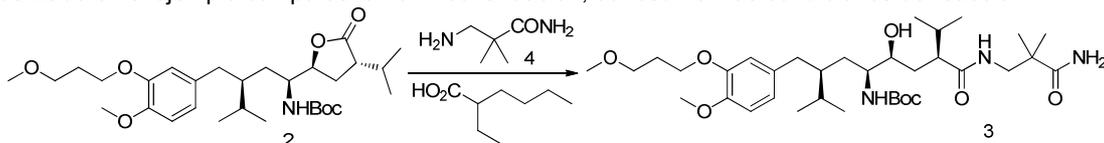
- 5 [0138] La solución se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética durante 60 horas. La conversión medida por ensayo cuantitativo HPLC fue 65%.

### **EJEMPLO 20 (COMPARATIVO)**

[0139] Preparación de *ter*-butil ((3*S*,5*S*,6*S*,8*S*)-8-((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)carbamoil)-6-hidroxi-3-(4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil)-2,9-dimetildecán-5-il)carbomato, compuesto de fórmula (III) en el cual R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=*i*Pr, R<sup>3</sup>=NHBoc, R<sup>6</sup>=*i*Pr, R<sup>4</sup>=O, R<sup>7</sup>=H, R<sup>8</sup>=H, R<sup>10</sup>=H, R<sup>9</sup>=O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, R=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.

10

[0140] Este ejemplo se llevó a cabo en xileno, un disolvente con propiedades similares a las del tolueno utilizado en el ejemplo comparativo 19. A continuación, se resumen las condiciones de reacción:



15

[0141] Se añade ácido 2-Etilhexanoico (0,13 g, 0,90 mmol) a una suspensión en agitación de la lactona (2) (0,95 g, 1,77 mmol) y de la amina (4) (0,52 g, 4,47 mmol) en xileno (10 mL).

[0142] La solución se calienta a 60 °C y se mantiene bajo agitación magnética durante 60 horas. La conversión medida por ensayo cuantitativo HPLC fue 68%.

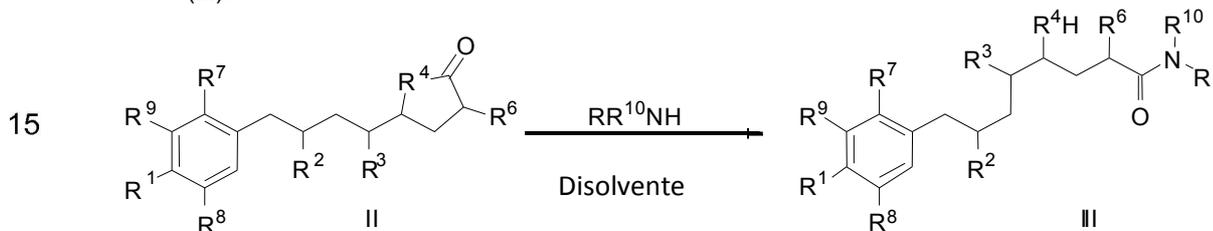
### **COMENTARIOS A LOS RESULTADOS**

- 20 [0143] Tal y como puede apreciarse a partir de los ejemplos de la presente invención y ejemplos comparativos de más arriba, una de las principales características del procedimiento de la presente invención es que el disolvente debe seleccionarse tal que la lactona o el compuesto que contiene el anillo lactama sea soluble en dicho disolvente, y la amida obtenida en la reacción sea insoluble en el mismo disolvente, bajo las condiciones de reacción. Los ejemplos 1-18 cumplen esta condición y confirman que operando según la invención puede obtenerse el producto deseado con muy buenos rendimientos. Por el contrario, los ejemplos comparativos 19 y 20 muestran que operando, respectivamente, con tolueno (el único disolvente de hecho descrito en WO 2011/019789) o el disolvente análogo xileno, los rendimientos son mucho peores. Tal y como se muestra en los ejemplos comparativos 19 y 20, utilizando como disolvente tolueno o xileno, a la temperatura de reacción (60°C)
- 25 la mezcla es una solución clara e incluso después de enfriar la mezcla (por debajo de 0°C) y no se observó precipitación después de sembrarla con el producto (3).

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Proceso de aminólisis para la apertura de un anillo de lactona o de lactama, que comprende el tratamiento de un compuesto que contiene dicho anillo de lactona o de lactama con una amina primaria o secundaria en presencia de un catalizador y opcionalmente de un co-catalizador, en un disolvente en el cual el compuesto que contiene el anillo de lactona o de lactama es soluble y la amida producida en la reacción es insoluble en las condiciones de la reacción, dicha amina primaria o secundaria teniendo la fórmula general  $RR^{10}NH$ , en la cual R y  $R^{10}$  son, independiente uno del otro, hidrógeno o un grupo seleccionado entre un alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, un alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo ciano, un grupo carboxílico libre, un éster, una amida, un aldehído o un acetal, o un aril ( $C_1-C_6$ ) alquilo, con la condición que R y  $R^{10}$  no pueden ser ambos hidrógeno, y en la que la cantidad de dicha amina no es superior a 3,5 equivalentes comparada con la cantidad molar del compuesto que contiene el anillo de lactona o lactama.

- 10 2. Proceso de aminólisis según la reivindicación 1, en el cual el compuesto que contiene el anillo de lactona o de lactama es un compuesto de fórmula (II) y se convierte en una amida de fórmula (III):



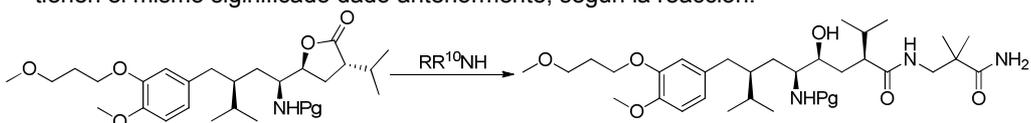
en el cuál los sustituyentes tienen los siguientes significados:

- 20 -  $R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, OH, OPg o un grupo seleccionado entre alcoxi  $C_1-C_{10}$  o  $-OR^5OR^{11}$ ;
- $R^2$  es un grupo seleccionado entre un alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado o un alquenoilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado;
- $R^3$  se selecciona entre  $NH_2$ , NHPg,  $N(Pg)_2$ ,  $N_3$ , halógeno,  $NO_2$ , OH, OLG;
- $R^4$  se selecciona entre O, NH, NPg;
- $R^5$  es un grupo seleccionado entre un alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado o un alquenoilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado;
- $R^6$  es un grupo seleccionado entre un alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado o un alquenoilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado;
- 25 -  $R^{11}$  es un grupo seleccionado entre un alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado o un alquenoilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado;
- Pg es un grupo protector de la función hidroxilo o de la función amina; y
- Lg es un grupo saliente.

3. Proceso de aminólisis según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual la cantidad de amina  $RR^{10}NH$  no es inferior a 1,5 equivalentes comparados a la cantidad molar del compuesto que contiene el anillo de lactona o de lactama (II).
4. Proceso de aminólisis según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual dicho catalizador es un ácido de Brønsted.
5. Proceso de aminólisis según la reivindicación 4, en el cual dicho ácido es un ácido carboxílico, preferiblemente monocarboxílico, de fórmula general  $R^{12}CO_2H$  en el que dicho grupo  $R^{12}$  es un alquilo lineal o ramificado, un cicloalquilo, un alquenoilo lineal o ramificado, un arilo o un

arilalquilo.

- 5
6. Proceso de aminolisis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual dicho catalizador es un compuesto heterocíclico aromático que contiene una función hidroxilo (OH) opcionalmente en equilibrio con su forma cetónica.
7. Proceso de aminolisis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual dicho catalizador se selecciona entre el ácido 2-etilhexanoico y 2-hidroxipiridina.
8. Proceso de aminolisis según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la cantidad de catalizador usada en la reacción está comprendida entre 0,5 y 1,5 equivalentes comparados a la cantidad molar del compuesto que contiene el anillo de lactona o de lactama (II).
- 10
9. Proceso de aminolisis según la reivindicación 6 en el cual se utiliza como co-catalizador una amina terciaria, en el que los sustituyentes ligados al átomo del nitrógeno se seleccionan entre un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> lineal o ramificado, un alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> lineal o ramificado, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un arilo, un arilalquilo, un heteroarilo, un heteroarilalquilo.
10. Proceso de aminolisis según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual dicho disolvente es un disolvente apolar aprótico seleccionado entre alcanos C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> lineal o ramificados, cicloalcanos C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalcanos C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> ramificados, y los éteres dialquilos C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>.
- 15
11. Proceso de aminolisis según la reivindicación 10, en el cual dicho disolvente se selecciona entre heptano, éter de isopropilo y ciclohexano.
12. Proceso de aminolisis según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la amina RR<sup>10</sup>NH es 3-amino-2,2-dimetilpropanamida.
13. Proceso de amisolis según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en el que el compuesto de la fórmula (II) en el cual R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=iPr, R<sup>3</sup>=NHPg, R<sup>4</sup>=O, R<sup>5</sup>=iPr, R<sup>7</sup>=R<sup>8</sup>=H y R<sup>9</sup>=O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub> y Pg es Boc or Cbz reacciona con una amina de fórmula RR<sup>10</sup>NH en la que R=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> y R<sup>10</sup>=H, obteniendo una amida de fórmula (III) en la que los sustituyentes tienen el mismo significado dado anteriormente, según la reacción:
- 20



- 25
14. Proceso de amisolis según la reivindicación 13, en el que la amida así obtenida de fórmula (III), en la cual R=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=iPr, R<sup>3</sup>=NHPg, R<sup>4</sup>=O, R<sup>5</sup>=iPr, R<sup>7</sup>=R<sup>8</sup>=R<sup>10</sup>=H, R<sup>9</sup>=O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub> y Pg es Boc or Cbz se desprotege mediante la eliminación del grupo protector (Pg), proporcionando el compuesto Aliskiren.