

OlarteRaisbeck

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129191-00000-0000

Fecha: 2007-12-06 12:30:40 Dep. 2020 NUECREACION:
Tra 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 234

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000182

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-456 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/005370

Fecha Junio 6, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/131304

Fecha Diciembre 14, 2006

6

Título (54) PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INHIBIDORES DE RENINA

Clasificación Internacional (51) C07D 207/08, C07D 207/16, C07D 407/04

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Junio 8, 2005

(31) Número de Solicitud

0511686.8

9

Comprobante de pago No. 07-98.624

Fecha Diciembre 4 de 2007

0

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto Copia simple. Ver expediente No. 06-094.731.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

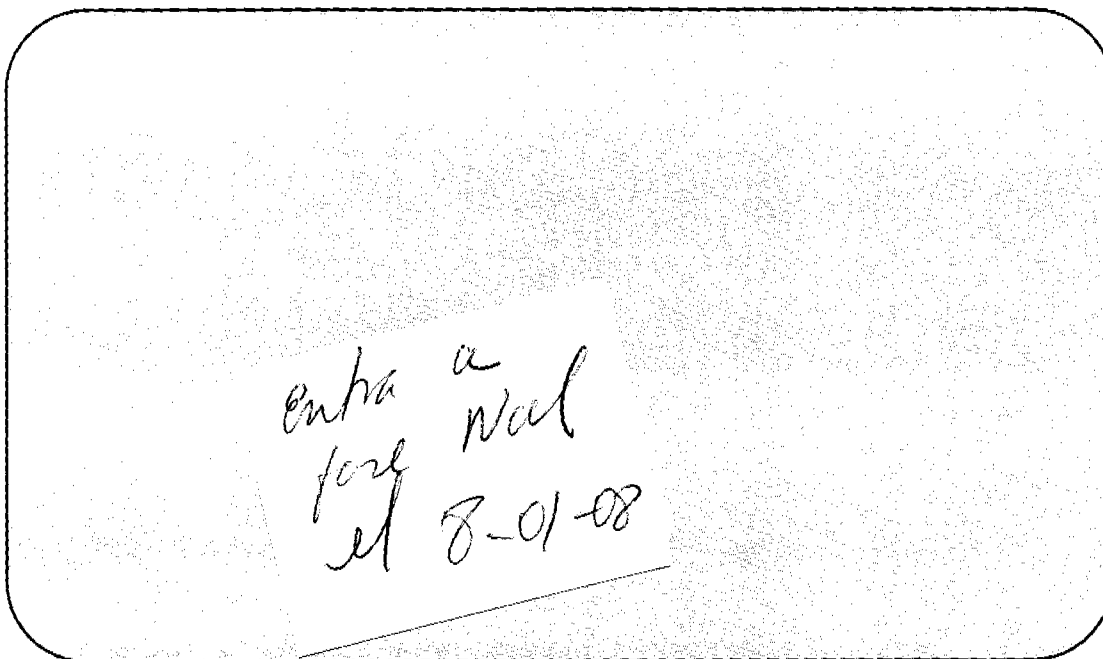
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:



2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 78.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2006/005370

STUART JOHN MICKEL,

Rolleweg 12,
CH-4415 Lausen
Suiza
Nacionalidad:

GOTTFRIED SEDELMEIER,

Erlenweg 11,
79227 Schallstadt
Alemania
Nacionalidad: Alemán

HANS HIRT,

Sonnenweg 23,
CH-4153 Reinach BL
Suiza
Nacionalidad: Suiza

FRANK SCHÄFER,

Sennmattstrasse 8,
79618 Rheinfelden-Adelhausen
Alemania
Nacionalidad: Alemán

MICHAEL FOULKES,

Im Esterli 9,
CH-4125 Riehen
Suiza
Nacionalidad: Británica

WALTER PRIKOSZOVICH,

Längeweg, 11,
CH-4124 Schönenbuch
Suiza
Nacionalidad: Australia

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

6
b
4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REY
Licencia 376

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

OF Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

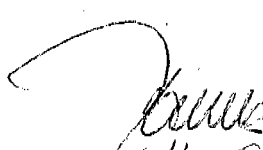
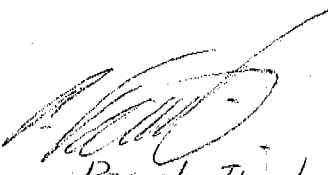
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica

Pascal Traub

9

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

- 1. Stuart John MICKEL, (2) Gottfried SEDELMEIER, (3) Hans HIRT, (4) Frank SCHÄFER, (5) Michael FOULKES, y (6) Walter PRIKOSZOVICH.**

Domiciliados respectivamente en

- (1) Rolleweg 12, 4415 Lausen, Suiza.
- (2) Erlenweg 11, 79227 Schallstad, Alemania.
- (3) Sonnenweg 23, 4153 Reinach BL, Suiza.
- (4) Sennmattstrasse 8, 79618 Rheinfelden-Adelhausen, Alemania.
- (5) Im Esterli 9, 4125 Riehen, Suiza.

Y

- (6) Längeweg 11, 4124 Schönenbuch, Suiza.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPUESTOS ORGANICOS

Presentada* en el RO/EP el 06-06, 2006, y de acuerdo con la solicitud de Patente Internacional PCT/EP06/005370, (2) dicha(s) solicitud(es) de patente(s), (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente Europea presentada el 08/06/2005 y de acuerdo con la solicitud numero 0511686.8, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin limites de continuaciones de continuaciones de divisiones),

Página 2

((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes (incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes

de dichos inventos y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS, sus designados en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el convenio internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos a los CESIONARIOS y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas de los CESIONARIOS, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre de los CESIONARIOS, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas de los CESIONARIOS, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas de los CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Página 3

Ejecutado el 22 de diciembre de 2006.
Stuart John MICKEL, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el de 20 .
Gottfried SEDELMEIER, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 21 de diciembre de 2006.
Hans HIRT, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 20 de diciembre de 2006.
Frank SCHÄFER, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 12 de diciembre de 2006.
Michael FOULKES, (firma ilegible) L.S.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas de los CESIONARIOS, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre de los CESIONARIOS, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas de los CESIONARIOS, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas de los CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 08 de enero de 2007.
Walter PRIKOSZOVICH, (firma ilegible) L.S.

ACEPTACIÓN DE LA CESIÓN

En referencia con la cesión realizada a NOVARTIS AG de una invención titulada "**Compuestos Orgánicos**" firmada por (1) Stuart John MICKEL, (2) Gottfried SEDELMEIER, (3) Hans HIRT, (4) Frank SCHÄFER, (5) Michael FOULKES, (6) Walter PRIKOSZOVICH; certificamos que dicha cesión ha sido aceptada por NOVARTIS AG.

NOVARTIS AG

Por:	(Firma _____ ilegible)	(Firma _____ ilegible)
Nombre:	June Mentel	Steve Braithwaite
Cargo:	Profesionales Administrativos	
Fecha:	<u>10/01/2007.</u>	

Página 5

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario publico de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de arriba son firmas legitimas del **Sr. Stuart John Mickel**, ciudadano Británico, residente en Lausen, Suiza del **Sr. Gottfried Sedelmeier**, ciudadano Alemán, residente en Schallstadt, Alemania; del **Sr. Hans Hirt**, ciudadano de Tüscherz, Suiza, residiendo en Reinach/BL, Suiza; del **Sr. Frank Schäfer**, ciudadano Alemán, residiendo en Rheinfelden, Alemania; del **Sr. Michael Foulkes**, Ciudadano Británico, residiendo en Riehen, Suiza; y del **Sr. Walter Prikozovich**, ciudadano Austriaco, residiendo en Schönenburg, Suiza.

Además certifico que las firmas anteriores son genuinas y pertenecen a la **Sra. June Violet Mentel**, ciudadana de Grenchen (SO), Suiza residente de Arlesheim, Suiza, y del **Sr. Steve Braithwaite**, ciudadano Británico, residiendo en Basilea, Suiza, ambos actuando en nombre de NOVARTIS AG, en Basilea, Suiza, ambos como los poseedores del apoderado, ambos con la firma adjunta.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 17 días del mes de enero de 2007

(Firma) Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea
Leg. Prot. Nr.:83/2007

16
H

Caso de Patente: 34301

Página 6

COPIA FIEL Y VERDADERA

Leg. Prot. Nr. 1671/2007

APOSTILLA
(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: M. Stachelin
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICO

5. EN BASILEA
6. EL 22 DE OCTUBRE DE 2007
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 10906/17030
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)
Heidi fischer

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. Stuart John MICKEL, (2) Gottfried SEDELMEIER, (3) Hans HIRT, (4) Frank SCHÄFER, (5) Michael FOULKES, y (6) Walter PRIKOSZOVICH.

Domiciliados respectivamente en

- (1) Rolleweg 12, 4415 Lausen, Suiza.
- (2) Erlenweg 11, 79227 Schallstad, Alemania.
- (3) Sonnenweg 23, 4153 Reinach BL, Suiza.
- (4) Sennmattstrasse 8, 79618 Rheinfelden-Adelhausen, Alemania.
- (5) Im Esterli 9, 4125 Riehen, Suiza.

Y

- (6) Längeweg 11, 4124 Schönenbuch, Suiza.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y Novartis Pharma GmbH, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPUESTOS ORGANICOS

Presentada* en el RO/EP el 06-06, 2006, y de acuerdo con la solicitud de Patente Internacional PCT/EP06/005370, (2) dicha(s) solicitud(es) de patente(s), (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente Europea presentada el 08/06/2005 y de acuerdo con la solicitud numero 0511686.8, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones de divisiones),

Página 2

((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes (incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes

de dichos inventos y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS, sus designados en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el convenio internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos a los CESIONARIOS y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas de los CESIONARIOS, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre de los CESIONARIOS, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas de los CESIONARIOS, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas de los CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Página 3

Ejecutado el 22 de diciembre de 2006.
Stuart John MICKEL, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el de 20 .
Gottfried SEDELMEIER, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 21 de diciembre de 2006.
Hans HIRT, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 20 de diciembre de 2006.
Frank SCHÄFER, (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 12 de diciembre de 2006.
Michael FOULKES, (firma ilegible) L.S.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas de los CESIONARIOS, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre de los CESIONARIOS, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas de los CESIONARIOS, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas de los CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 08 de enero de 2007.
Walter PRIKOSZOVICH, (firma ilegible) L.S.

NOVARTIS AG

Por: (Firma _____ ilegible) (Firma _____ ilegible)
 Nombre: June Mentel Steve Braithwaite
 Cargo: Profesionales Administrativos
 Fecha: 10/01/2007.

Página 5

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario publico de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de arriba son firmas legitimas del **Sr. Stuart John Mickel**, ciudadano Británico, residente en Lausen, Suiza del **Sr. Gottfried Sedelmeier**, ciudadano Alemán, residente en Schallstadt, Alemania; del **Sr. Hans Hirt**, ciudadano de Tüscherz, Suiza, residiendo en Reinach/BL, Suiza; del **Sr. Frank Schäfer**, ciudadano Alemán, residiendo en Rheinfelden, Alemania; del **Sr. Michael Foulkes**, Ciudadano Británico, residiendo en Riehen, Suiza; y del **Sr. Walter Prikoszovich**, ciudadano Austriaco, residiendo en Schönenburg, Suiza.

Además certifico que las firmas anteriores son genuinas y pertenecen a la **Sra. June Violet Mentel**, ciudadana de Grenchen (SO), Suiza residente de Arlesheim, Suiza, y del **Sr. Steve Braithwaite**, ciudadano Británico, residiendo en Basilea, Suiza, ambos actuando en nombre de NOVARTIS AG, en Basilea, Suiza, ambos como los poseedores del apoderado, ambos con la firma adjunta.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 17 días del mes de enero de 2007

(Firma) Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea
Leg. Prot. Nr.:83/2007

COPIA FIEL Y VERDADERA

Leg. Prot. Nr. 1671/2007

APOSTILLA
(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: M. Stachelin
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICO

5. EN BASILEA
6. EL 22 DE OCTUBRE DE 2007
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 10906/17030
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)
Heidi fischer

034
1323
23**ASSIGNMENT**

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

(1) Stuart John MICKEL, (2) Gottfried SEDELMEIER, (3) Hans HIRT, (4) Frank SCHÄFER, (5) Michael FOULKES and (6) Walter PRIKOSZOVICH

respectively residing at

- (1) Rolleweg 12, 4415 Lausen, Switzerland,
- (2) Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, Germany,
- (3), Sonnenweg 23, 4153 Reinach BL, Switzerland,
- (4), Sennmattstrasse 8, 79618 Rheinfelden-Adelhausen, Germany,
- (5), Im Esterli 9, 4125 Riehen, Switzerland and
- (6), Längeweg 11, 4124 Schönenbuch, Switzerland

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

Organic Compounds

filed* in the RO/EP on 06.06.2006, and accorded International Patent Application Number PCT EP06/05377 (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the GB patent application filed on 08/06/2005 and accorded Application Number 0511686.8, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

24
24

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Stu L.S.
Name: Stuart John MICKEL

Executed this 20 day of 12, 2006.

Gottfried Seidelmeier L.S.
Name: Gottfried SEDELMEIER

Executed this _____ day of _____, 20_____.

Hans Hirt L.S.
Name: Hans HIRT

Executed this 21 day of December, 2006.

Frank Schäfer L.S.
Name: Frank SCHÄFER

Executed this 20 day of December, 2006.

Michael Foulkes L.S.
Name: Michael FOULKES

Executed this 12 day of December, 2006.

Name: Walter PRIKOSZOVICH

Executed this _____ day of _____, 20_____.

25
25

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

____ L.S.
Name: Stuart John MICKEL

Executed this ____ day of _____, 20____.

____ L.S.
Name: Gottfried SEDELMEIER

Executed this ____ day of _____, 20____.

____ L.S.
Name: Hans HIRT

Executed this ____ day of _____, 20____.

____ L.S.
Name: Frank SCHÄFER

Executed this ____ day of _____, 20____.

____ L.S.
Name: Michael FOULKES

Executed this ____ day of _____, 20____.

* Walter Prikoszovich L.S.
Name: Walter PRIKOSZOVICH

* Executed this 08 day of January, 2007.

26
26**ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT**

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**Organic Compounds**" signed by (1) Stuart John MICKEL, (2) Gottfried SEDELMEIER, (3) Hans HIRT, (4) Frank SCHÄFER, (5) Michael FOULKES and (6) Walter PRIKOSZOVICH; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :

Name :

June Mentel

Steve Braithwaite

Function :

Administrative Professionals

Date:

10/01/2007

27
27

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signature of **Mr. Stuart John Mickel**, British citizen, residing in Lausen, Switzerland; of **Mr. Gottfried Sedelmeier**, German citizen, residing in Schallstadt, Germany; of **Mr. Hans Hirt**, citizen of Tüscherz, Switzerland, residing in Reinach/BL, Switzerland; of **Mr. Frank Schäfer**, German citizen, residing in Rheinfelden, Germany; of **Mr. Michael Foulkes**, British citizen, residing in Riehen, Switzerland; and of **Mr. Walter Prikoszovich**, Austrian citizen, residing in Schönenbuch, Switzerland.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Ms. June Violet Mentel**, citizen of Grenchen (SO), Switzerland, residing in Arlesheim, Switzerland, and **Mr. Steve Braithwaite**, British citizen, residing in Basel, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 17th (seventeenth) day of January 2007 (twothousandandseven).



M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 83 /2007

FOR TRUE COPY

BASEL, Switzerland, this 22nd (twenty-second) day of October 2007 (twothousandandseven).

M. Staehelin, Notar

Leg. Prot. Nr. 161/2007

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

22. Okt. 2007

Certified

5. in Basel (Bâle)

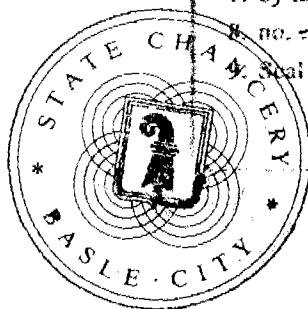
6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no.

9. Seal/stamp:

10. Signature:



Fischer

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 December 2006 (14.12.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/131304 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 207/08 (2006.01) C07D 407/04 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/005370

(22) International Filing Date: 6 June 2006 (06.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0511686.8 8 June 2005 (08.06.2005) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MICKEL, Stuart, John** [GB/CH]; Rolleweg 12, CH-4415 Lausen (CH). **SEDELMEIER, Gottfried** [DE/DE]; Erlenweg 11, 79227 Schallstadt (DE). **HIRT, Hans** [CH/CH]; Sonnenweg 23, CH-4153 Reinach BL (CH). **SCHÄFER, Frank** [DE/DE];

Sennmattstrasse 8, 79618 Rheinfelden-Adelhausen (DE). **FOULKES, Michael** [GB/CH]; Im Esterli 9, CH-4125 Riehen (CH).

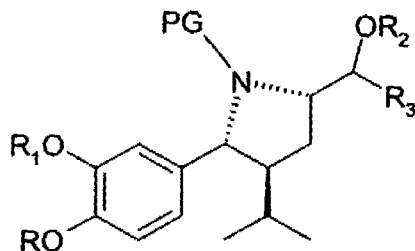
(74) Agent: **HILLEBRAND, Dirk**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

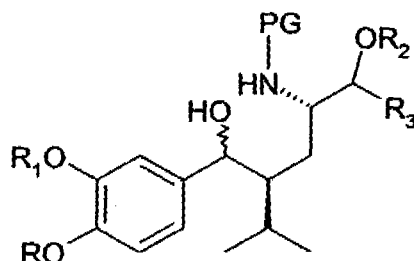
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS



(III)



(I)

(57) Abstract: The invention related to a novel process, novel process Steps and novel intermediates useful in the synthesis of pharmaceutically active Compounds, especially renin inhibitors, such as Aliskiren. Inter alia, the invention relates to a process for the manufacture of a Compound of the formula III, wherein R, R₁, R₂, R₃ and PG are as defined in the specification, or a salt thereof, said manufacture comprising (preferably consisting in) reacting a Compound of the formula I, (I) with a reagent able to transform hydroxy into X where X is for example a leaving group.

Organic Compounds

Field of the invention

The invention relates to a novel process, novel process steps and novel intermediates useful in the synthesis of pharmaceutically active compounds, especially renin inhibitors.

Background of the invention

Renin passes from the kidneys into the blood where it affects the cleavage of angiotensinogen, releasing the decapeptide angiotensin I which is then cleaved in the lungs, the kidneys and other organs to form the octapeptide angiotensin II. The octapeptide increases blood pressure both directly by arterial vasoconstriction and indirectly by liberating from the adrenal glands the sodium-ion-retaining hormone aldosterone, accompanied by an increase in extracellular fluid volume which increase can be attributed to the action of angiotensin II. Inhibitors of the enzymatic activity of renin lead to a reduction in the formation of angiotensin I, and consequently a smaller amount of angiotensin II is produced. The reduced concentration of that active peptide hormone is a direct cause of the hypotensive effect of renin inhibitors.

With compounds such as (with INN name) aliskiren ((2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)benzyl]-8-methylnonanamide), a new antihypertensive has been developed which interferes with the renin-angiotensin system at the beginning of angiotensin II biosynthesis.

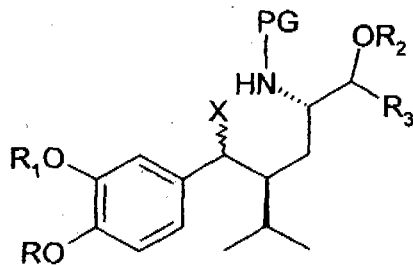
As the compound comprises 4 chiral carbon atoms, the synthesis of the enantiomerically pure compound is quite demanding. Therefore, amended routes of synthesis that allow for more convenient synthesis of this sophisticated type of molecules are welcome.

It is therefore a problem to be solved by the present invention to provide new synthesis routes and new intermediates allowing a convenient and efficient access to this class of compounds.

Summary of the Invention

During investigation into the reductive de-oxygenation of a diastereomeric mixture of secondary benzylic alcohols of the formula I given below, an attempt was made to convert this

group into a group other than hydroxy, especially a leaving group such as halo, e.g. chloro or iodo, or a sulfonate of organic sulfonic acids, e.g. methane sulfonate (mesylate) or toluolsulfonate (tosylate), in order to facilitate the reductive process. However, the desired compounds were not obtained. Instead of the desired compounds of the formula II

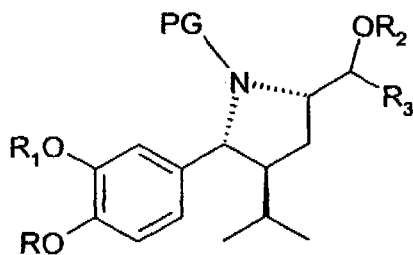


(II)

(which then, according to the original intentions, could have been reduced to a corresponding compound wherein instead of X a hydrogen atom is present) wherein R, R₁, R₂, R₃ and PG are as defined for a compound of the formula I below and X is a group other than hydroxy, especially a leaving group such as halo, e.g. chloro or iodo, or a sulfonate of organic sulfonic acids, e.g. methane sulfonate (mesylate) or toluolsulfonate (tosylate), pyrrolidines of the formula III given below are obtained in high yield as single enantiomers, with the stereochemistry as indicated below. This surprising finding was then utilised in a totally new route for the synthesis for aliskiren and related compounds.

Detailed Description of the Invention

In a first and very relevant aspect, the invention relates to a process for the manufacture of a compound of the formula III,



(III)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl;

R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl;

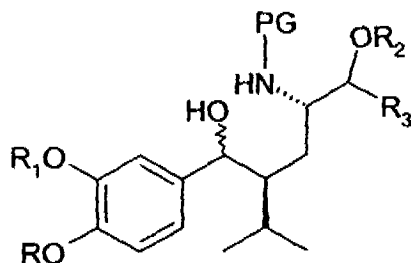
R₂ is hydrogen or preferably a hydroxyl protecting group;

R₃ is hydrogen or unsubstituted or substituted alkyl; and

PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxycarbonyl, such as tert-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl; or a salt thereof;

said manufacture comprising (preferably consisting in)

reacting a compound of the formula I,



(I)

wherein R, R₁, R₂, R₃ and PG are as defined for a compound of the formula III, with a reagent able to transform (here especially benzylic) hydroxy (especially the one bound by a waved bond in formula I) into X (which is presumably at least temporarily present in a transitory compound of the formula II as mentioned above in the reaction mixture before ring formation takes place) where X is a group other than hydroxy or hydrogen, especially a leaving group.

These compounds of formula (I) that are used as starting materials. These are accessible using a synthesis starting from (S) pyroglutamic acid. Reference is made to PCT application WO2006/024501 where ketone amino derivatives of such compounds are prepared that can be converted into the respective amino alcohol by hydrogenation or reduction.

A reagent able to transform hydroxy into X preferably is a customary reagent for the conversion of a benzylic alcohol into a group other than hydroxy, especially leaving group X, e.g. where X is halo selected from the group consisting of (e.g. aqueous) hydrohalic acids, such as hydrochloric acid, a thionyl halogenide, such as thionyl chloride, PX^{*}₃, POX^{*}₃, PX^{*}₅ or POX^{*}₅ wherein X^{*} is halogen (so that the X resulting in a , especially chloro or bromo, a combination of triphenylphosphine/halogen, such as triphenylphosphine/iodine, where X is an organic sulfonyloxy moiety an active derivative (formable under comparable conditions as shown below for activation of an active derivative of a carbonic acid of the formula XVI, also in situ, especially an anhydride (e.g. the mixed anhydride with a carbonic acid, such as acetic

3A
3A

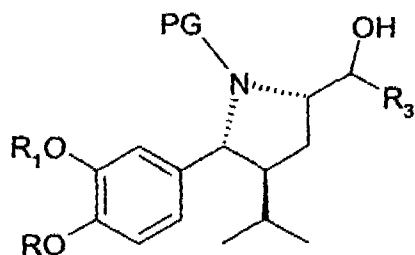
acid, or a symmetric anhydride) or halogenide of an organic sulfonic acid, such as methane-sulphonyl chloride, trifluoromethanesulfonylchloride or tosylchloride, in the presence of a base, e.g. a tertiary nitrogen base, such as triethylamine, or the like. In the case of a thionyl halogenide, PX^*_3 , POX^*_3 , PX^*_5 or POX^*_5 , the reaction preferably takes place in an appropriate solvent, such as toluene, in the presence of a tertiary nitrogen base, such as pyridine, e.g. at reaction temperatures from 0 to 50 °C. In the presence of an anhydride or halide of an organic sulfonic acid, the reaction preferably takes place in the presence of an appropriate solvent, such as toluene and/ or dimethylaminopyridine, and a base, e.g. a tertiary nitrogen base, such as triethylamine, e.g. at temperatures from -30 to 50 °C. In the presence of triphenylphosphine/halogen, the reaction preferably takes place in an appropriate solvent, such as toluene and/or acetonitrile, in the presence of a (preferably cyclic unsaturated) nitrogen base, such as imidazole, at temperatures e.g. from 0 to 50 °C.

Alternatively, compound (III) can be obtained from compound (I) using an ion exchange resin, preferably an acidic ion exchange resin such as an amberlyst acidic ion exchange resin, preferably Amberlyst 15 (Fluka) under the elimination of water. The reaction preferably takes place in the presence of an appropriate solvent, such as toluene and/or acetonitrile, at temperatures e.g. from 0 to 50 °C such as room temperature.

Another important embodiment of the invention relates to a compound of the formula III as defined above, or a salt thereof.

A compound of the formula III may be used, inter alia, for the synthesis of pharmaceutically active substances, preferably renin inhibitors such as aliskiren, especially as described in the following.

In a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as individual synthesis the (partial) deprotection of a compound of the formula III (which in free form or as salt is also as such a preferred embodiment of the invention) wherein R_2 is a hydroxy protecting group, especially one removable by deprotection conditions other than those required for removal of PG, more preferably by hydrolysis, e.g. tert-C₄-C₇-alkoxacarbonyl, such as tert-butoxycarbonyl, while R, R₁, R₃ and PG are as defined for a compound of the formula I above, under removal of the protecting group R_2 to a compound of the formula IV,

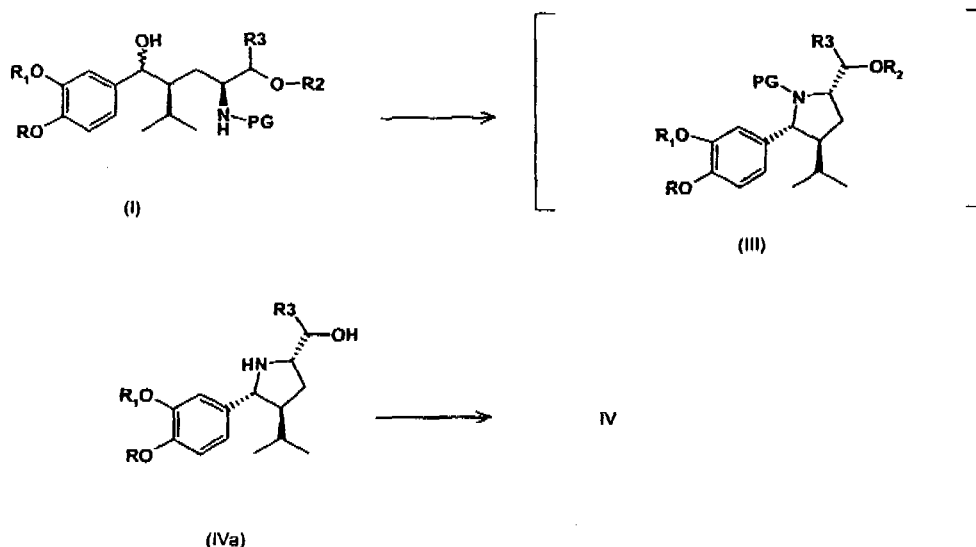


(IV)

wherein R, R₁, R₃ and PG are as defined under formula III above, or a salt thereof. A compound of the formula IV, or a salt thereof, is also as such a preferred embodiment of the invention.

In the case of a protecting group R₂ removable by hydrolysis, e.g. tert-C₄-C₇-alkoxycarbonyl such as tert-butoxycarbonyl, the removal preferably takes place in the presence of an acid or more preferably a base, such as a metal hydroxide or preferably a metal, more preferably an alkali metal carbonate, such as potassium carbonate, in an appropriate solvent, such as an alcohol, e.g. methanol or ethanol, water or a mixture thereof, e.g. at temperatures from 0 ° C to the reflux temperature of the mixture, for example from 30 to 60 °C.

As an alternative to reaction steps described above, compound (I) - also crude (I) - can be transformed in a one-pot synthesis to compound (IV) as the free base (IVa), which may be purified by extraction, without isolation of the intermediate compound of formula (III) . compound (IVa) then can be crystallized as a salt such as the maleate or oxalate. This is preferred as it allows further purification. Compound (IVa) is easily transformed to compound (IV). The introduction of the protecting group at the nitrogen is simple, selective and clean.



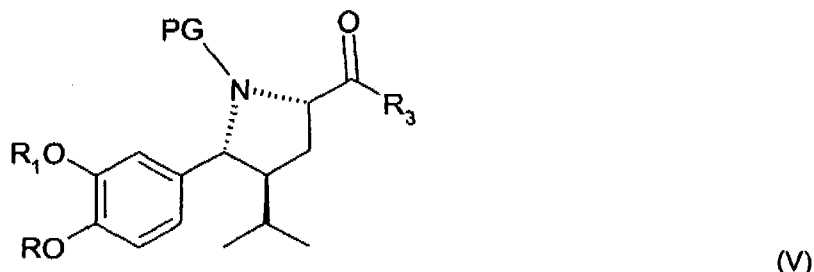
In this sequence, a protecting group R₂ and PG are preferably removable by hydrolysis and are more preferably, e.g. tert-C₄-C₇-alkoxycarbonyl such as tert-butoxycarbonyl. The removal preferably takes place in the presence of an base or more preferably an acid under conditions well known in the art, such as using an inorganic acid preferably as an aqueous or alcoholic solution thereof such as HCl, trifluoroacetic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methane sulfonic acid, etc. in an appropriate solvent, such as an alcohol, e.g. methanol or ethanol, esters like ethylacetate or isopropyl acetate, or ethers like THF or TBME, water or a mixture thereof, e.g. at temperatures from 0 ° C to the reflux temperature of the mixture, for example from 50 to 100 °C.

If a crystallization of compound (IVa) is desired, this is performed by typical crystallization techniques and adding the desired acid such as maleic acid or oxalic acid, preferably maleic acid.

Protection of the pyrrolidine amino group is effected by methods known in the art such as those described hereinafter in the examples or as referred to in the cited textbooks. Preferably, a boc group is introduced at the nitrogen using e.g. di-tert-butyl dicarbonate under standard conditions.

A compound of the formula IV can then be further used in a number of ways in the synthesis of renin inhibitors such as aliskiren.

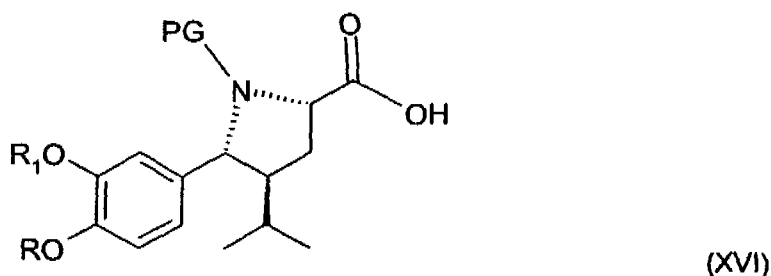
In a first further embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises oxidizing a compound of the formula IV, especially synthesized as in the preceding steps, to an oxo compound of the formula V,



wherein R, R₁, R₃ and PG are as defined under formula III above, or a salt thereof. This process step as such, as well as a compound of the formula V, or a salt thereof, also form embodiments of the invention.

The reaction especially takes place under customary conditions that allow for the oxidation of a hydroxy group to an oxo group and employing customary oxidizing reagents (oxidants).

In the (preferred) case where R₃ in a compound of a formula IV is hydrogen, this reaction can make use of such oxidants that allow for the direct obtaining from a compound of the formula IV of a corresponding aldehyde of the formula V, or a salt thereof, or it can be lead by first oxidizing to a carboxyl compound of the formula XVI,



wherein R, R₁ and PG are as defined above for a compound of the formula III, or a salt thereof, which can then be reduced with reducing agents to an aldehyde of the formula V wherein R₃ is hydrogen and wherein R, R₁, R₃ and PG are as defined under formula III above, or a salt thereof. These process steps as such, as well as a compound of the formula XVI, or a salt thereof, and a compound of the formula V, or a salt thereof, also form embodiments of the invention. The direct reaction to an aldehyde of the formula V, can, for example, take place in the presence of an oxidant that allows for the oxidation of an alcohol to an

aldehyde without undue formation of the acid of the formula XVI, e.g. under Oppenauer conditions (e.g. using cyclohexanone, cinnamic aldehyde or anisaldehyde as oxidant in the presence of an aluminium alcoholate, such as aluminium-tert.-butoxyalcoholate), preferably with chromic acid, dichromate/sulphuric acid, pyridinium-chlorochromate, pyridinium dichromate, nitric acid, manganese dioxide or selenium dioxide or by catalytic dehydrogenation, or more preferably using oxidants useful under mild reaction conditions, such as TEMPO oxidation (TEMPO = 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-nitroxyl) with bleach, e.g. sodium sodium chlorite or calcium hypochlorite, preferably in the presence of a bromide salt, e.g. potassium bromide, in an appropriate solvent, such as methylene chloride and/or water, or with diacetoxyiodobenzene in an appropriate solvent, e.g. methylene chloride, at temperatures e.g. from 0 to 50 °C; under Swern conditions, e.g. using dimethylsulfoxide in the presence of oxalyl chloride, e.g. at lowered temperatures, such as from -90 to 0 °C, preferably in the presence of a tertiary nitrogen base, such as triethylamine or diisopropylethylamine; under Corey-Kim conditions, e.g. using dimethylsulfide in the presence of N-chloro-succinimide; using Moffat-Pfitzner conditions, e.g. oxidation with dimethylsulfoxide in the presence of dicyclohexylcarbodiimide; Dess-Martin oxidation in the presence of Dess-Martin-periodinane (1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one) in an appropriate solvent, such as methylene chloride, e.g. at temperatures from 0 to 50 °C; or using SO₃/pyridine complex in dimethylsulfoxide in the absence or presence of an appropriate solvent such as methylene chloride at temperatures e.g. from -30 to 30 °C; or with lower preference using catalytic dehydrogenation, e.g. in the presence of silver, copper, copper chromium oxide or zinc oxide. Where required, the stoichiometry of the oxidants is chosen appropriately to avoid over-oxidation.

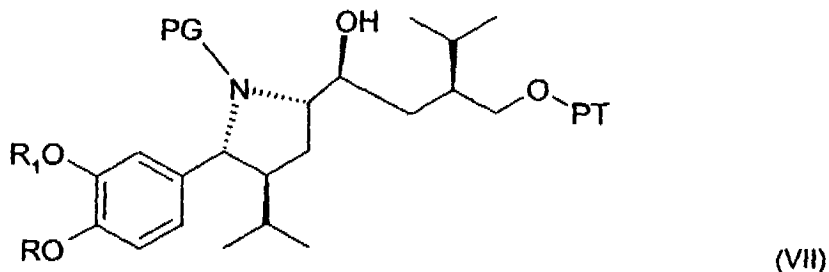
The oxidation of a compound of the formula IV (or also an aldehyde compound of the formula V obtained preferably as described above) to a compound of the formula XVI can, for example, take place with Jones reagent (CrO₃ in aqueous sulphuric acid/acetone), with manganese dioxide, with pyridinium dichromate or especially under Pinnick oxidation conditions, e.g. by oxidation with sodium chlorite or calcium hypochlorite in the presence of a weak acid, preferably an alkalimetal dihydrogenphosphate, e.g. sodium dihydrogenphosphate, in an appropriate solvent or solvent mixture, e.g. an alcohol, such as tert-butanol, 2-methyl-2-butene and/or water, at temperatures e.g. from 0 to 50 °C. The reduction of an acid compound of the formula XVI then can take place using reducing agents that allow for the selective reduction to an aldehyde of the formula V wherein R₃ is hydrogen and wherein R,

R_1 , R_3 and PG are as defined under formula III. The reducing agents can, for example, be selected from appropriate complex hydrides, such as , and the compound of the formula XVI can also be used in a form with activated carboxyl group, e.g. as acid halogenide, active ester, (e.g. mixed) anhydride or by in situ activation, e.g. in an active form or by activation as described below for the coupling of a compound of the formula XVI and a compound of the formula VI. For example, in the case of an acid chloride of a compound of the formula XVI, the reduction to an aldehyde of the formula V can take place with $\text{LiAlH}(\text{tert-butoxy})_3$ (lithium-tri(tert-butoxy)aluminiumhydride) in an appropriate solvent, e.g. 2-methoxyethyl ether (diglyme), or sodium borohydride or complexes thereof can be used. Alternatively, the reduction can take place by hydrogenation in the presence of partially poisoned hydrogenation catalysts, e.g. under Rosenmund reduction conditions using palladium/barium sulfate and hydrogen in an appropriate solvent, such as water, an alcohol, such as methanol or ethanol, dioxane, acetyl acetate or mixture of two or more such solvents, at customary temperatures, e.g. from 0 to 80 °C.

In a further embodiment of said first embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula V as just defined with the proviso that R_3 in it is hydrogen under Grignard or Grignard-like conditions with a reagent prepared by reaction of a compound of the formula VI,



wherein Hal is halo, preferably chloro, bromo or iodo, and PT is a hydroxyl protecting group, with a metal, to give a compound of the formula VII,



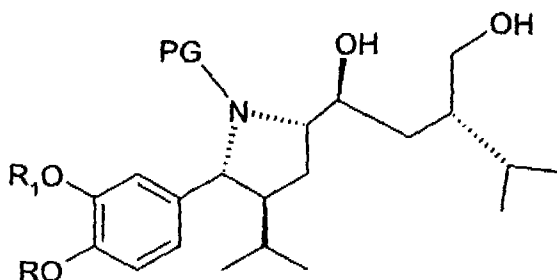
wherein R, R_1 and PG are as defined under formula III and PT is a hydroxyl protecting group, preferably one that can be selectively removed without removal of the protecting group PG, e.g. 1-phenyl- C_1 - C_7 -alkyl, such as benzyl, or a salt thereof. This process step as such, as well as a compound of the formula VII, or a salt thereof, also form embodiments of

the invention. The diastereoselectivity of this reaction can be very high, e.g. larger than 99 :1, that is, the other possible diastereoisomer is practically not observed. This shows a high advantage of the use of the pyrrolidine ring system for this conversion and thus also in the synthesis of renin inhibitors such as aliskiren.

The reaction preferably takes place with a metal reacting with the compound of the formula VI to give the corresponding metal compound, e.g. a lithium, sodium, iron, zinc, tin, indium, manganese, aluminium or copper metal compound, or MnX , $(alkyl)_3MnLi$ -, or $-CeX_2$ wherein X is halogen such as Cl , I or Br , more preferably Br ; or further a reagent obtainable with metal combinations, such as Mg/Fe , or still further with Lewis acids, such as BF_3 ·diethyl ether complex or $MgBr_2$, or the like, to give a Grignard-like reagent for Grignard-like reaction, or with magnesium giving the corresponding Grignard reagent with magnesium (Mg) as the metal for Grignard reaction, in an appropriate solvent, e.g. an ether, such as a cyclic ether, e.g. tetrahydrofuran, an alkyl ether, e.g. diethyl ether, tert-butylmethyl ether, a hydrocarbon, such as toluene, or a halogenated hydrocarbon, e.g. methylene chloride, at temperatures e.g. in the range from 0 to 70 °C. Grignard or Grignard-like reagents or organo lithium compounds are preferred, and Grignard or Grignard-like reagents are particularly preferred.

Compound of formula (VI) can be prepared according to methods well known to the person skilled in the art, see e.g., Houben-Weyl, Vol. 13/2a, page 53 – 526, which is incorporated herein by reference.

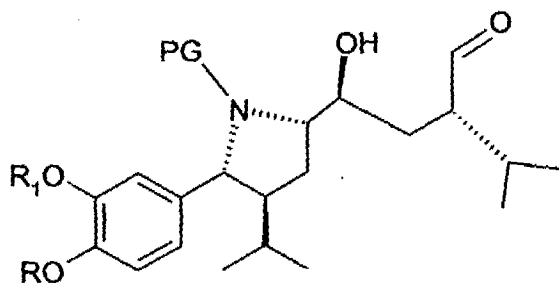
In a further embodiment of said first embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises deprotecting a compound of the formula VII as just defined by removal of the hydroxy protecting group PT , for example in the case of a protecting group that can be removed by hydrogenation such as 1-phenyl- C_1 - C_7 -alkyl, e.g. benzyl, by catalytic hydrogenation, to give a compound of the formula VIII,



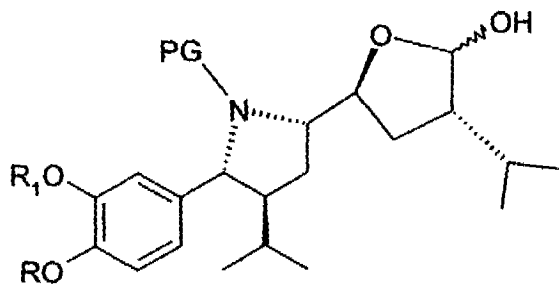
(VIII)

wherein R, R₁ and PG are as defined under formula III above, or a salt thereof. This process step as such, as well as a compound of the formula VIII, or a salt thereof, also form embodiments of the invention. The deprotection takes place under standard conditions, e.g. in the case of removal of the protecting group by hydrogenation with hydrogen in the presence of a catalyst, such as a noble metal catalyst, e.g. palladium, which may be present on a carrier, such as charcoal, in an appropriate solvent, such as an alcohol, e.g. methanol or ethanol, or non-alcoholic solvents such as (but not restricted to) toluene or ethyl acetate, at appropriate temperatures, e.g. in the range from 0 to 50 °C.

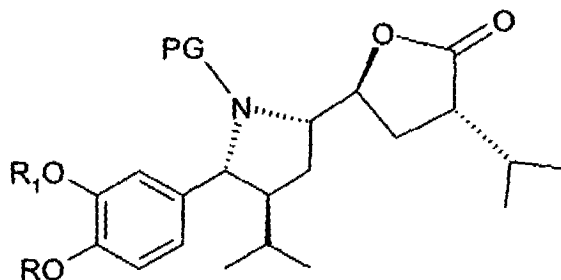
In a further embodiment of said first embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises oxidizing a compound of the formula VIII at the primary hydroxy group to an aldehyde compound of the formula IX,



wherein R, R₁ and PG are as defined under formula III above, or a salt thereof, which then cyclizes spontaneously to produce a lactol of the formula X,



which, either in the same reaction mixture (*in situ*) or after isolation and in a separate process step, which as such also forms an embodiment of the invention, is then oxidized to a lactone of the formula XI,

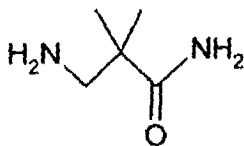
A2
LXL

(XI)

wherein in formula X and XI R , R_1 and PG are as defined for a compound of the formula III above. This sequence of reaction steps from reaction of a compound of the formula VIII to a compound of the formula XI as such, as well as a compound of the formula IX or especially a compound of the formula X and/or XI, or salts thereof, also form embodiments of the invention. The oxidation of a compound of the formula VIII resulting in the lactol of the formula X preferably takes place under the conditions mentioned to be preferred for oxidation of a compound of the formula IV to an aldehyde of the formula V, e.g. with SO_3 /pyridine in the presence of dimethylsulphoxide in an appropriate solvent, such as methylene chloride, preferably in the presence of a tertiary nitrogen base, such as triethylamine, e.g. at temperatures from -30 to 50 °C. The subsequent oxidation to the compound of the formula XI can take place under the same reaction conditions employing an excess of some of the reagents mentioned above or it can be isolated and oxidized separately with further reagents, e.g. those mentioned above, more preferably using TEMPO/diacetoxyiodo benzene.

Alternatively, it can also be oxidized at the primary alcohol without effecting the secondary alcohol to compound XI with the reagent TPAP (Tetra-N-propylammonium perruthenate) e.g. according to lit. ref., S. Ley et al. Synthesis, 639 (1994). This method is particularly preferred.

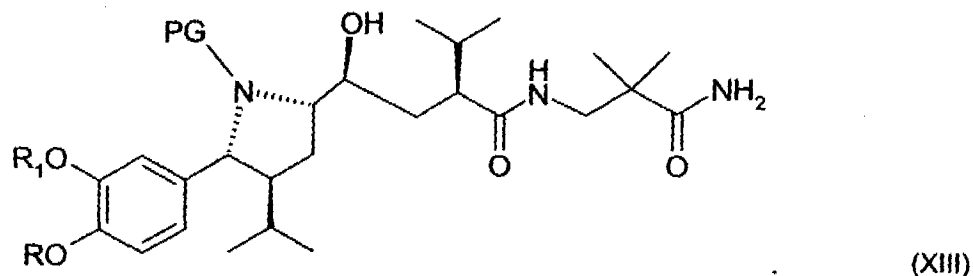
In a further embodiment of said first embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula XI as just defined, or a salt thereof, with an amine of the formula XII,



(XII)

A3
08

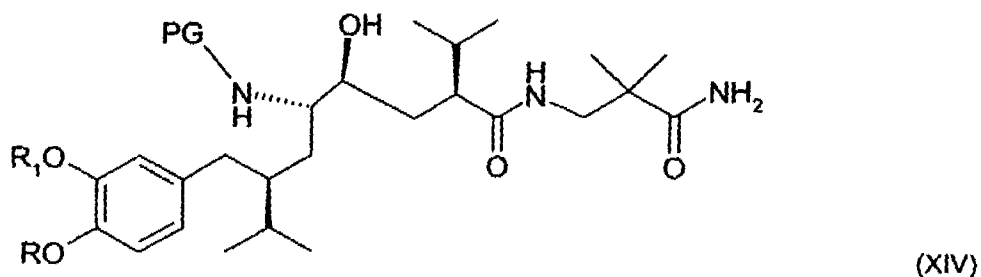
(wherein the amido nitrogen can also be protected if desired and the protecting group then be removed in the corresponding protected compound of the formula XIII), or a salt thereof, obtaining a compound of the formula XIII,



wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III, or a salt thereof. This process step as such, as well as a compound of the formula XIII, or a salt thereof, also form embodiments of the invention.

The reaction preferably takes place under standard conditions for the formation of an amide from a lactone, e.g. in an appropriate solvent or solvent mixture, e.g. in an ether, such as tert-butylmethyl ether, preferably in the presence of a bifunctional catalyst with a weak acidic and a weak basic group, e.g. 2-hydroxypyridine or proline, in the presence of an appropriate base, e.g. a tertiary nitrogen base, such as triethylamine, at appropriate temperatures e.g. in the range from 0 °C to the reflux temperature of the reaction mixture, e.g. from 0 to 85 °C.

In a further embodiment of said first embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises opening the ring in a compound of the formula XIII by reductive or hydrogenolytic ring opening to a compound of the formula XIV,



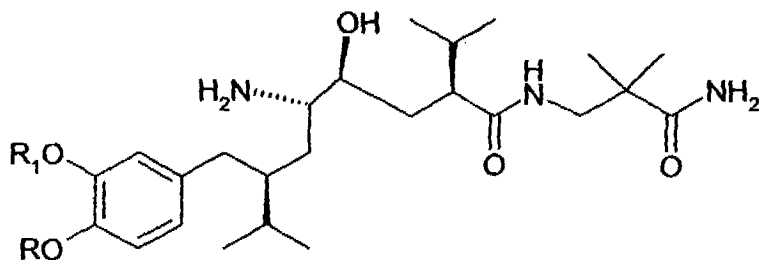
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III, or a salt thereof. This reaction step as such also forms an embodiment of the invention.

The reductive ring opening preferably takes place under conditions employing appropriate metals as reductants, e.g. under conditions comparable to those of a Birch reduction with

alkali metals and liquid ammonia, e.g. with sodium or lithium in the presence of liquid ammonia (NH₃) in the presence or absence of an appropriate further solvent or solvent mixture, such as an ether, e.g. tetrahydrofuran, and/or an alcohol, e.g. ethanol, at lower temperatures, e.g. from -90 to -20 °C, e.g. at about -78 °C. Alternative reductions methods are possible, e.g. reduction with calcium in tert-butanol, other reduction methods with calcium, lithium-di-tert-butylbiphenylide, magnesium in anthracene, or the like, which do not require the use of liquid ammonia and low temperatures (< -20 °C).

Alternatively, the ring opening may be effected by hydrogenation. Such methods are well known in the art and are described e.g. in Houben-Weyl, Volume 11/1, Stickstoffverbindungen II, page 968 - 971 or D. Tourwé, et al., Tetrahedron, 54, 1753 (1998).

In a further embodiment of said first embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises deprotecting a compound of the formula XIV to give the corresponding compound of the formula XV,



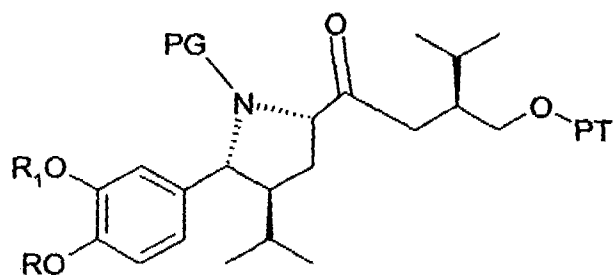
(XV)

which is pharmaceutically active, especially as a renin inhibitor, wherein R and R₁ are as defined for a compound of the formula I, or a salt thereof; and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof. For example, if PG is (what is preferred) a C₁-C₇-alkoxycarbonyl group, such as tert-butoxycarbonyl, the removal can take place under customary conditions, e.g. in the presence of an acid, such as hydrohalic acid, in an appropriate solvent, such as dioxane, e.g. at temperatures from 0 to 50 °C, for example at room temperature.

An especially important aspect of the invention relates to a process for the manufacture of a compound of the formula XV, or a salt thereof, comprising first opening the ring in a compound of the formula XIII as described above by reducing it selectively to a compound of the

formula XIV as described above, or a salt thereof, and then deprotecting a compound of the formula XIV to give the corresponding compound of the formula XV, or a salt thereof, and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof.

In a second further embodiment according to the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula XVI (which can be obtained as described above or by first oxidizing a compound of the formula IV wherein R_3 is hydrogen, this reaction can make use of such oxidants that lead to a corresponding aldehyde of the formula V, or a salt thereof, and then oxidizing the aldehyde of the formula V further to the carbonic acid of the formula XVI, or a salt thereof, e.g. by reactions analogous to those described above) as described above, or a salt thereof (obtainable preferably as described above where the synthesis of a compound of the formula XVI is first described) wherein R, R_1 and PG are as defined above for a compound of the formula III, or a salt thereof, with a reagent capable of activating the carboxyl group, especially capable of transforming it into an acid halide, a mixed acid anhydride, a carbonyl imidazolide or a "Weinreb amide", and then reacting it with a metallo-organic derivative of a compound of the formula VI as defined above, especially a zinc, lithium or magnesium derivative, to a compound of the formula XVII,



(XVII)

wherein R, R_1 and PG are as defined for a compound of the formula III and PT is as defined for a compound of the formula VI, or a salt thereof. This process step as such, as well as a compound of the formula XVII, or a salt thereof, also form embodiments of the invention.

The activating of the carboxyl group in a compound of the formula XVI to form a reactive derivative thereof preferably takes place under customary condensation conditions, where among the possible reactive derivatives of an acid of the formula XVI reactive esters (such as the hydroxybenzotriazole (HOBt), pentafluorophenyl, 4-nitrophenyl or N-hydroxysuccinimide ester), imidazolide, a "Weinreb amide", acid halogenides (such as the

46
28

acid chloride or bromide) or reactive anhydrides (such as mixed anhydrides with lower alkanolic acids or symmetric anhydrides) are preferred. Reactive carbonic acid derivatives can also be formed *in situ*. The reaction is carried out by dissolving the compounds of formula XVI in a suitable solvent, for example a halogenated hydrocarbon, such as methylene chloride, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methyl-2-pyrrolidone, methylene chloride, or a mixture of two or more such solvents, and by the addition of a suitable base, for example triethylamine, diisopropylethylamine (DIEA) or *N*-methylmorpholine and, if the reactive derivative of the acid of the formula II is formed *in situ*, a suitable coupling agent that forms a preferred reactive derivative of the carbonic acid of formula XVI *in situ*, for example dicyclohexylcarbodiimide/1-hydroxybenzotriazole (DCC/ HOBt); bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride (BOPCl); *O*-(1,2-dihydro-2-oxo-1-pyridyl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TPTU); *O*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU); (benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphate (PyBOP), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride/hydroxybenzotriazole or/1-hydroxy-7-azabenzotriazole (EDC/HOBt or EDC/HOAt) or HOAt alone, or with (1-chloro-2-methyl-propenyl)-dimethylamine. The reaction mixture is preferably stirred at a temperature of between approximately -20 and 50 °C, especially between 0 °C and 30 °C, e.g. at room temperature. The reaction is preferably carried out under an inert gas, e.g. nitrogen or argon.

The subsequent reaction with a metallo-organic derivative of a compound of the formula VI, especially a zinc, lithium or magnesium derivative, or further a manganese, aluminium or copper derivative, then preferably takes place under customary conditions, e.g. analogous to the Grignard or Grignard-like conditions mentioned above for the reaction of a compound of the formula VI with an aldehyde of the formula V.

In a further embodiment of said second embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reducing a compound of the formula XVII under stereoselective conditions and deprotecting the resulting compound under removal of the hydroxy protecting group PT to give a compound of the formula VIII as described above, or a salt thereof.

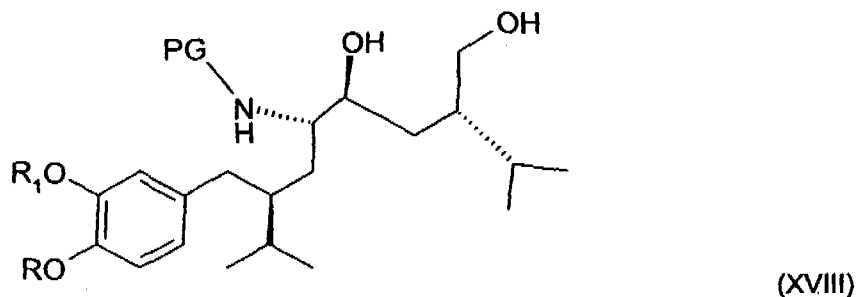
The reduction under stereoselective conditions preferably takes place in the presence of a stereoselective reductant, such as $\text{LiAlH}(\text{O-tert-butyl})_3$, $\text{LiBH}(\text{sec-butyl})_3$ (Selectride®),

potassium selectride, or borohydride/oxaazaborolidine ("CBS-catalysts" originally based on the work of Corey, Bakshi and Shibata, synthesizable in situ from an amino alcohol and borane), or by stereoselective hydrogenation, e.g. in the presence of catalysts such as $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4((\text{S- or R-})\text{BINAP})]\text{NEt}_3$; the reactions take place under customary conditions, e.g. in appropriate solvents, such as tetrahydrofuran, methanol, ethanol, or mixtures of two or more such solvents, e.g. at temperatures from -80 to 50 °C. (see, for example, Rüeger et al., *Tetrahedron Letters*, 2000, 41, 10085.)

The deprotection then takes place under standard conditions, e.g. if PT is a protecting group that can be removed by hydrogenation such as 1-phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkyl, e.g. benzyl, by catalytic hydrogenation, for example under conditions analogous to those mentioned above for deprotection of a compound of the formula VII.

A compound of the formula VIII can be further reacted to a compound of the formula X, or a salt thereof, as described above, which then can be further reacted via the reaction steps shown above to yield a compound of the formula XV, or a salt thereof.

Alternatively, a compound of the formula VIII as defined above, or a salt thereof, obtainable or preferably obtained either according to the first or the second embodiment of the invention, can be further reacted to a compound of the formula XVIII,

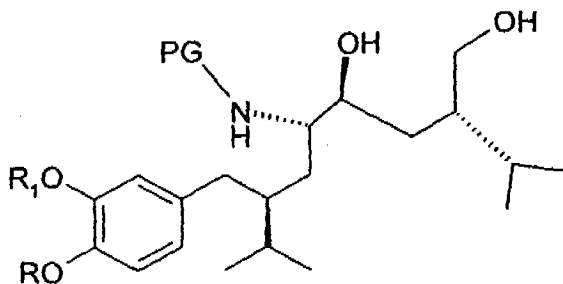


wherein R, R_1 and PG are as defined for a compound of the formula III, or a salt thereof, by reductive or hydrogenolytic ring opening of the pyrrolidine ring. This process step as such, as well as a compound of the formula XVIII, or a salt thereof, also form an embodiment of the invention. The reductive or hydrogenolytic ring opening preferably takes place under conditions as those mentioned above for the ring opening in a compound of the formula XIV.

Alternatively, a compound of the formula VII as defined above, or a salt thereof, obtainable or preferably obtained either according to the first or the second embodiment of the

48
48

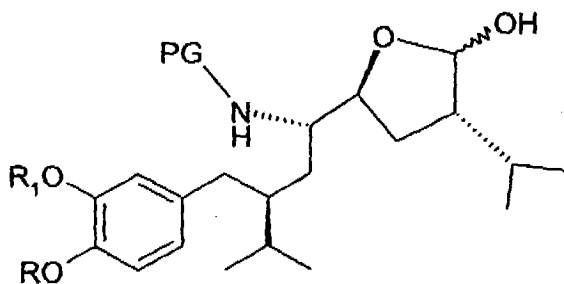
invention, can be further reacted to a compound of the formula XVIII directly without a separate deprotection step,



(XVIII)

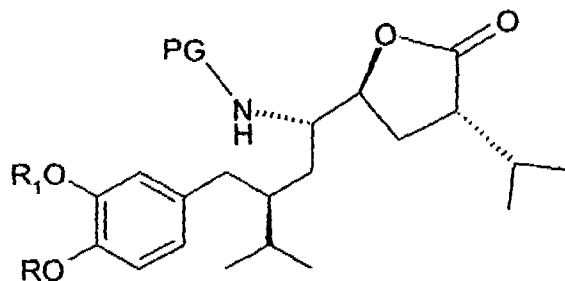
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III, or a salt thereof, by reductive or hydrogenolytic ring opening of the pyrrolidine ring. This process step as such, as well as a compound of the formula XVIII, or a salt thereof, also form an embodiment of the invention. The reductive or hydrogenolytic ring opening preferably takes place under conditions as those mentioned above for the ring opening in a compound of the formula XIV. This method is particularly preferred when PT is a protecting group removable under the conditions of the reductive opening, in particular, if PT is phenyl-C₁-C₇-alkyl, such as benzyl.

A compound of the formula XVIII can then be oxidized in a further embodiment of said first or second embodiment of the invention in a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, (comparably as a compound of the formula VIII via an aldehyde with opened pyrrolidine ring analogous to a compound of the formula IX, preferably under conditions as described for that reaction) to a lactol of the formula XIX,



(XIX)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III, or a salt thereof (where both this reaction as well as a compound of the formula XIX, or a salt thereof, as such are also embodiments of the present invention), which, either in the same reaction mixture (*in situ*) or after isolation, is then oxidized to a lactone of the formula XX

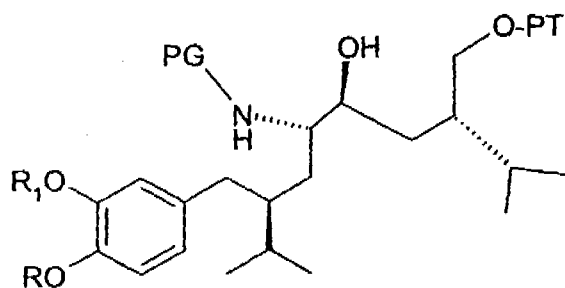


(XX)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III, or a salt thereof (where this reaction as such is also an embodiment of the present invention), the reaction preferably taking place under conditions analogous to those described above for oxidation a compound of the formula X to a compound of the formula XI. A lactone of the formula XX, or a salt thereof, can also be obtained directly from a compound of the formula XVIII. In this case, the reaction also preferably taking place under conditions analogous to those described above for oxidation a compound of the formula X to a compound of the formula XI. A lactone of the formula XX, or a salt thereof, is also a preferred new embodiment according to the invention.

A compound of the formula XX can then, in a further embodiment of said first or second embodiment of the invention in a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, be reacted with a compound of the formula XII defined above (if in protected form with subsequent deprotection of the amide nitrogen), preferably under analogous reaction conditions as described there, to a compound of the formula XIV as described above, or a salt thereof (where this reaction as such also is an embodiment of the invention. The latter can then be deprotected as described above to give the final product of the formula XV described above, or a salt thereof.

In a third embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula VII, or a salt thereof, as defined above (obtainable according to the first or second embodiment of the invention) by reductive or hydrogenolytic ring opening to a compound of the formula XXI,



(XXI)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III and PT is a hydroxy protecting group, or a salt thereof, (where this reaction step as such, as well as a compound of the formula XXI, or a salt thereof, especially wherein PG = benzyloxycarbonyl and PT is benzyl or wherein PG is hydrogen and PT is benzyl, also form embodiments of the invention. The reductive or hydrogenolytic ring opening preferably takes place under conditions as those mentioned above for the ring opening in a compound of the formula XIV. A compound of the formula XXI, or a salt thereof, can then be reacted in analogy to a compound of the formula VIII above by removal of the protecting group to give a compound of the formula XVIII as described above, or a salt thereof, which can then be further transformed e.g. via compounds XIX and XX and XIV and preferably under analogous reaction conditions, or in each case a salt thereof, to a compound of the formula XV as defined above, or a salt thereof.

In a fourth embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula X, or a salt thereof, as defined above, by reductive or hydrogenolytic ring opening to a compound of the formula XIX as shown above, or a salt thereof, which reaction as such is also an embodiment of the invention. The reductive or hydrogenolytic ring opening preferably takes place under conditions as those mentioned above for the ring opening in a compound of the formula XIV.

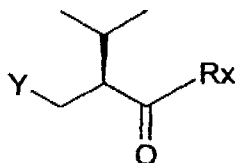
In a further embodiment of said fourth embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises oxidising a compound of the formula XIX, or a salt thereof, to give a lactone compound of the formula XX, or a salt thereof, as described above (preferably under reaction conditions analogous to those for oxidation of a compound of the formula X to a compound of the formula XI as given above) which, in yet a further embodiment of said fourth embodiment of the invention, can then be reacted with a compound of the formula XII, or a salt thereof, as described above, preferably under reaction conditions analogous to those described for reaction of a compound of the formula XI with a

compound of the formula XII, to give a compound of the formula XIV as described above, or a salt thereof, which can then, in a further embodiment of said fourth embodiment of the invention, be deprotected into a compound of the formula XV, or a salt thereof, as described above, preferably under analogous conditions as described above for the deprotection of a compound of the formula XIV.

In a fifth embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula XI as described above, or a salt thereof, by reductive or hydrogenolytic ring opening to give a compound of the formula XX, or a salt thereof, as described above (where this reaction as such also forms an embodiment of the invention). The reductive or hydrogenolytic ring opening preferably takes place under conditions as those mentioned above for the ring opening in a compound of the formula XIV.

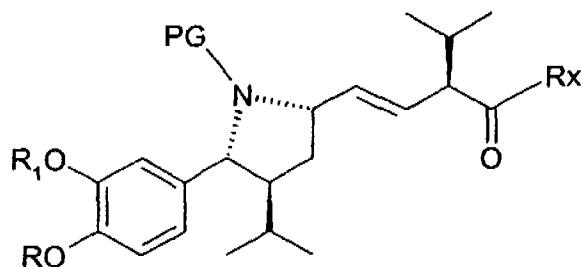
In a further embodiment of said fifth embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula XX, or a salt thereof, with a compound of the formula XII, or a salt thereof, as described above, preferably under reaction conditions analogous to those mentioned above for reaction of a compound of the formula XI with a compound of the formula XII, to give a compound of the formula XIV as described above, or a salt thereof, which can then, in a further embodiment of said fifth embodiment of the invention, be deprotected into a compound of the formula XV, or a salt thereof, as described above, preferably under reaction conditions analogous to those described above for deprotection of a compound of the formula XIV.

In a sixth embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula V as described above, or a salt thereof, wherein R_3 is hydrogen, with a compound of the formula XXII,



(XXII)

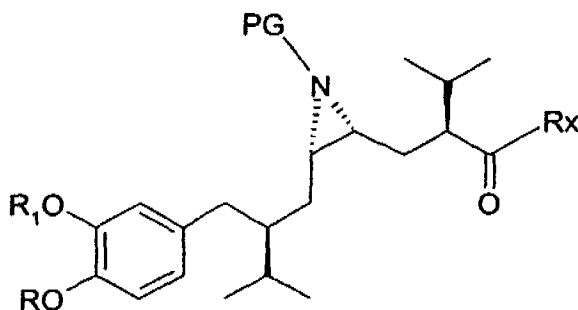
wherein Y is Ph_3P^+ or $(\text{AlkO})_2\text{P}(\text{O})$ wherein Alk is preferably alkyl, e.g. C_1 - C_7 -alkyl, (both of which may also be prepared *in situ*, respectively) and Rx is hydroxy, protected hydroxy, amino or $\text{NH-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$, resulting in a compound of the formula XXIII,



(XXIII)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III and Rx is as defined for a compound of the formula XXII; or a salt thereof. This process step as such, as well as a compound of the formula XXIII, or a salt thereof, also form embodiments of the invention. Here the reaction can take place in the presence of a suitable base, for example, sodium hydride, butyllithium, hexyllithium, cyclohexyllithium or lithium diisopropylamide, in appropriate solvents, such as ethers, e.g. tetrahydrofuran, hydrocarbons, e.g. toluene, or halogenated hydrocarbons, e.g. methylene chloride or mixtures of two or more such solvents, for example at temperatures between -78°C and 100°C.

In a further embodiment of said sixth embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula XXIII, or a salt thereof, under reductive or hydrogenolytic opening of the pyrrolidine ring and formation of an aziridino ring in formula XXIII to give a compound of the formula XXIV,



(XXIV)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III and Rx is as defined for a compound of the formula XXII, or a salt thereof. This process step as such, as well as a compound of the formula XXIV, or a salt thereof, also form embodiments of the invention. The reductive or hydrogenolytic ring opening preferably takes place under conditions as those mentioned above for the ring opening in a compound of the formula XIV.

In a further embodiment of said sixth embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula

XXIV, or a salt thereof, under ring opening to give a compound of the formula XX, or a salt thereof, if Rx in the compound of the formula is OH (or if it is protected hydroxy and the hydroxy protecting group is first removed to give OH). The ring opening reaction can, for example, take place under acidic or basic conditions, preferably in the presence of appropriate solvents, for example alcohols, such as ethanol or methanol, ethers, such as tetrahydrofuran, hydrocarbons, such as toluene, or halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride, for example at temperatures between 0°C and the reflux temperature of the respective reaction mixture. A compound of the formula XX, or a salt thereof, can then, in a further preferred embodiment of the sixth embodiment of the invention, be converted into a compound of the formula XIV as described above, or a salt thereof, by reacting it with a compound of the formula XII as defined above to a compound of the formula XIV as defined above, preferably under reaction conditions analogous to those mentioned above; which, in a further preferred embodiment of the sixth embodiment of the invention, can then be deprotected to a compound of the formula XV, or a salt thereof, preferably under conditions analogous to those described above for deprotection of a compound of the formula XIV.

In yet a further embodiment of said sixth embodiment of the invention, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula XXIV, or a salt thereof, wherein Rx is $\text{NH-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$, under ring opening (with conditions preferably analogous to those described in the preceding paragraph) to give a compound of the formula XIV, or a salt thereof. The latter can then, in a further preferred embodiment of this version of the sixth embodiment of the invention, be deprotected to a compound of the formula XV, or a salt thereof, preferably under conditions analogous to those described above for deprotection of a compound of the formula XIV.

All these different synthesis routes show that with the compound of the formula III a highly important new compound has been found that is a central intermediate to a number of possible synthesis routes especially for the synthesis of renin inhibitors such as aliskiren. Therefore, this compound of the formula III, or a salt thereof, as well as its synthesis form very highly preferred embodiments of the invention.

Listed below are definitions of various terms used to describe the novel intermediates and synthesis steps of the present invention. These definitions, either by replacing one, more than one or all general expressions or symbols used in the present disclosure and thus yield-

SA
52X

ding preferred embodiments of the invention, preferably apply to the terms as they are used throughout the specification unless they are otherwise limited in specific instances either individually or as part of a larger group.

The term "lower" or "C₁-C₇-" defines a moiety with up to and including maximally 7, especially up to and including maximally 4, carbon atoms, said moiety being branched (one or more times) or straight-chained and bound via a terminal or a non-terminal carbon. Lower or C₁-C₇-alkyl, for example, is n-pentyl, n-hexyl or n-heptyl or preferably C₁-C₄-alkyl, especially as methyl, ethyl, n-propyl, sec-propyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl.

Halo or halogen is preferably fluoro, chloro, bromo or iodo, most preferably fluoro, chloro or bromo; where halo is mentioned, this can mean that one or more (e.g. up to three) halogen atoms are present, e.g. in halo-C₁-C₇-alkyl, such as trifluoromethyl, 2,2-difluoroethyl or 2,2,2-trifluoroethyl.

Alkyl preferably has up to 20 carbon atom and is more preferably C₁-C₇-alkyl. Alkyl is straight-chained or branched (one or, if desired and possible, more times). Very preferred is methyl.

Alkoxyalkyl is alkyl (which is preferably as just defined) that is substituted at a carbon, preferably at a terminal carbon (in ω -position), with an alkyloxy (= alkoxy) group wherein alkyl is as defined above, preferably C₁-C₇-alkoxy. As alkoxyalkyl, 3-methoxypropyl is especially preferred.

Protecting groups may be present (see also under "General Process Conditions") and should protect the functional groups concerned against unwanted secondary reactions, such as acylations, etherifications, esterifications, oxidations, solvolysis, and similar reactions. It is a characteristic of protecting groups that they lend themselves readily, i.e. without undesired secondary reactions, to removal, typically by solvolysis, reduction, photolysis or also by enzyme activity, for example under conditions analogous to physiological conditions, and that they are not present in the end-products. The specialist knows, or can easily establish, which protecting groups are suitable with the reactions mentioned hereinabove and hereinafter. Preferably, if two or more protecting groups are present in one intermediate mentioned herein, they are chosen so that, if one of the groups needs to be removed, this can be done se-

lectively, e.g. using two or more different protecting groups that are cleavable under different conditions, e.g. one class by mild hydrolysis, the other by hydrolysis under harder conditions, one class by hydrolysis in the presence of an acid, the other by hydrolysis in the presence of a base, or one class by reductive cleavage (e.g. by catalytic hydrogenation), the other by hydrolysis, or the like.

As hydroxyl protecting group, any group that is appropriate for reversible protection of hydroxy groups is possible, e.g. those mentioned in the standard textbooks under "General Process Conditions". A hydroxyl protecting group may, just to mention a few examples, be selected from a group comprising (especially consisting of) a silyl protecting group, especially diaryl-lower alkyl-silyl, such as diphenyl-*tert*-butylsilyl, or more preferably tri-lower alkylsilyl, such as *tert*-butyldimethylsilyl or trimethylsilyl; an acyl group, e.g. lower alkanoyl, such as acetyl; benzoyl; lower alkoxy carbonyl, such as *tert*-butoxycarbonyl (Boc), or phenyl-lower alkoxy carbonyl, such as benzyloxycarbonyl; tetrahydropyranyl; unsubstituted or substituted 1-phenyl-lower alkyl, such as benzyl or *p*-methoxybenzyl, and methoxymethyl. Boc (selectively removable by hydrolysis) and benzyl (selectively removable by hydrogenation) are especially preferred.

As amino protecting group, any group that is appropriate for reversible protection of hydroxy groups is possible, e.g. those mentioned in the standard textbooks under "General Process Conditions". An amino protecting group may, just to mention a few examples, be selected from a group comprising (especially consisting of) acyl (especially the residue of an organic carbonic acid bound via its carbonyl group or an organic sulfonic acid bound via its sulfonyl group), arylmethyl, etherified mercapto, 2-acyl-lower alk-1-enyl, silyl or *N*-lower alkylpyrrolidinylidene. Preferred amino-protecting groups are lower alkoxy carbonyl, especially *tert*-butoxycarbonyl (Boc), phenyl-lower alkoxy carbonyl, such as benzyloxycarbonyl, fluorenyl-lower alkoxy carbonyl, such as fluorenylmethoxycarbonyl, 2-lower alkanoyl-lower alk-1-en-2-yl and lower alkoxy carbonyl-lower alk-1-en-2-yl, with most preference being given to isobutyryl, benzoyl, phenoxyacetyl, 4-*tert*-butylphenoxyacetyl, *N,N*-dimethylformamidinyl, *N*-methylpyrrolidin-2-ylidene or especially *tert*-butoxycarbonyl.

A group X other than hydroxy or hydrogen is preferably a leaving group, e.g. halo, such as chloro, bromo or iodo, or the acyloxy moiety derived from an organic sulfonic acid, such as an alkanesulfonyloxy, especially C₁-C₇-alkanesulfonyloxy, e.g. methanesulfonyloxy,

haloalkanesulfonyloxy, especially halo-C₁-C₇alkanesulfonyloxy, such as trifluoromethanesulfonyloxy, or unsubstituted or substituted arylsulfonyloxy, such as toluolsulfonyloxy (tosyloxy).

Unsubstituted or substituted aryl is preferably a mono- or polycyclic, especially monocyclic, bicyclic or tricyclic aryl moiety with 6 to 22 carbon atoms, especially phenyl (very preferred), naphthyl (very preferred), indenyl, fluorenyl, acenaphthylenyl, phenylenyl or phenanthryl, and is unsubstituted or substituted by one or more, especially one to three, moieties, preferably independently selected from the group consisting of C₁-C₇alkyl, C₁-C₇alkenyl, C₁-C₇alkynyl, halo-C₁-C₇alkyl, such as trifluoromethyl, halo, especially fluoro, chloro, bromo or iodo, hydroxy, C₁-C₇alkoxy, phenoxy, naphthoxy, phenyl- or naphthyl-C₁-C₇alkoxy, C₁-C₇alkanoyloxy, phenyl- or naphthyl-C₁-C₇alkanoyloxy, amino, mono- or di-(C₁-C₇alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C₁-C₇alkyl, naphthyl-C₁-C₇alkyl, C₁-C₇alkanoyl and/or phenyl- or naphthyl-C₁-C₇alkanoyl)-amino, carboxy, C₁-C₇alkoxycarbonyl, phenoxycarbonyl, naphthyloxycarbonyl, phenyl-C₁-C₇alkyloxycarbonyl, naphthyl-C₁-C₇alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C₁-C₇alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C₁-C₇alkyl and/or naphthyl-C₁-C₇alkyl)-aminocarbonyl, cyano, sulfo, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C₁-C₇alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C₁-C₇alkyl and/or naphthyl-C₁-C₇alkyl)-aminosulfonyl and nitro.

Salts are especially the pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula XV or generally salts of any of the intermediates mentioned herein, where salts are not excluded for chemical reasons the skilled person will readily understand. They can be formed where salt forming groups, such as basic or acidic groups, are present that can exist in dissociated form at least partially, e.g. in a pH range from 4 to 10 in aqueous solutions, or can be isolated especially in solid, especially crystalline, form.

Such salts are formed, for example, as acid addition salts, preferably with organic or inorganic acids, from compounds of formula XV or any of the intermediates mentioned herein with a basic nitrogen atom (e.g. imino or amino), especially the pharmaceutically acceptable salts. Suitable inorganic acids are, for example, halogen acids, such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid. Suitable organic acids are, for example, carboxylic, phosphonic, sulfonic or sulfamic acids, for example acetic acid, propionic acid, lactic acid, fumaric acid, succinic acid, citric acid, amino acids, such as glutamic acid or aspartic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, methylmaleic acid, benzoic acid, methane- or ethane-

sulfonic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, benzenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, 1,5-naphthalene-disulfonic acid, N-cyclohexylsulfamic acid, N-methyl-, N-ethyl- or N-propyl-sulfamic acid, or other organic protonic acids, such as ascorbic acid.

In the presence of negatively charged radicals, such as carboxy or sulfo, salts may also be formed with bases, e.g. metal or ammonium salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, for example sodium, potassium, magnesium or calcium salts, or ammonium salts with ammonia or suitable organic amines, such as tertiary monoamines, for example triethylamine or tri(2-hydroxyethyl)amine, or heterocyclic bases, for example N-ethyl-piperidine or N,N'-dimethylpiperazine.

When a basic group and an acid group are present in the same molecule, a compound of formula XV or any of the intermediates mentioned herein may also form internal salts.

For isolation or purification purposes of compounds of the formula XV or in general for any of the intermediates mentioned herein it is also possible to use pharmaceutically unacceptable salts, for example picrates or perchlorates. For therapeutic use, only pharmaceutically acceptable salts or free compounds of the formula XV are employed (where applicable comprised in pharmaceutical preparations), and these are therefore preferred at least in the case of compounds of the formula XV.

In view of the close relationship between the compounds and intermediates in free form and in the form of their salts, including those salts that can be used as intermediates, for example in the purification or identification of the compounds or salts thereof, any reference to "compounds", "starting materials" and "intermediates" hereinbefore and hereinafter, especially to the compound(s) of the formula XV, is to be understood as referring also to one or more salts thereof or a mixture of a corresponding free compound, intermediate or starting material and one or more salts thereof, each of which is intended to include also any solvate, metabolic precursor such as ester or amide of the compound of formula XV, or salt of any one or more of these, as appropriate and expedient and if not explicitly mentioned otherwise. Different crystal forms may be obtainable and then are also included.

Where the plural form is used for compounds, starting materials, intermediates, salts, pharmaceutical preparations, diseases, disorders and the like, this is intended to mean one

(preferred) or more single compound(s), salt(s), pharmaceutical preparation(s), disease(s), disorder(s) or the like, where the singular or the indefinite article ("a", "an") is used, this is not intended to exclude the plural, but only preferably means "one".

Starting materials are especially the compounds of the formula I, VI, XII and/or XXI mentioned herein, intermediates are especially compounds of the formula III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXIII and/or XXIV.

The invention relates also to methods of synthesis of the starting materials (e.g. of the formula I, VI, XII and/or XXI) and especially the intermediates of the formula III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXIII and XXIV mentioned above from their respective precursors as mentioned above, including methods with the single steps of a sequence leading to a compound of the formula XV, more than one or all steps of said synthesis and/or pharmaceutically active substances, especially renin inhibitors, most preferably aliskiren, including methods with the single steps of a sequence leading to a compound of the formula XV, more than one or all steps of said synthesis and/or pharmaceutically active substances, and/or their use in the synthesis of pharmaceutically active compounds, such as renin inhibitors, especially aliskiren.

General Process Conditions

The following, in accordance with the knowledge of a person skilled in the art about possible limitations in the case of single reactions, applies in general to all processes mentioned hereinbefore and hereinafter, while reaction conditions specifically mentioned above or below are preferred:

In any of the reactions mentioned hereinbefore and hereinafter, protecting groups may be used where appropriate or desired, even if this is not mentioned specifically, to protect functional groups that are not intended to take part in a given reaction, and they can be introduced and/or removed at appropriate or desired stages. Reactions comprising the use of protecting groups are therefore included as possible wherever reactions without specific mentioning of protection and/or deprotection are described in this specification.

Within the scope of this disclosure only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product of formula XV is designated a "protecting group", unless the context indicates otherwise. The protection of functional groups by such protecting

groups, the protecting groups themselves, and the reactions appropriate for their introduction and removal are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily (i.e. without the occurrence of undesired secondary reactions) for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions (e.g. by enzymatic cleavage). Different protecting groups can be selected so that they can be removed selectively at different steps while other protecting groups remain intact. The corresponding alternatives can be selected readily by the person skilled in the art from those given in the standard reference works mentioned above or the description or the Examples given herein.

All the above-mentioned process steps can be carried out under reaction conditions that are known per se, preferably those mentioned specifically, in the absence or, customarily, in the presence of solvents or diluents, preferably solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or presence of catalysts, condensation or neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, e.g. in the H⁺ form, depending on the nature of the reaction and/or of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of from about -100 °C to about 190°C, preferably from approximately -80°C to approximately 150°C, for example at from -80 to -60°C, at room temperature, at from -20 to 40 °C or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

The solvents from which those solvents that are suitable for any particular reaction may be selected include those mentioned specifically or, for example, water, esters, such as lower alkyl-lower alkanoates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofurane or dioxane, liquid

aromatic hydrocarbons, such as benzene or toluene, alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, e.g. as methylene chloride or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, bases, such as heterocyclic nitrogen bases, for example pyridine or N-methylpyrrolidin-2-one, carboxylic acid anhydrides, such as lower alkanolic acid anhydrides, for example acetic anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, or mixtures of these, for example aqueous solutions, unless otherwise indicated in the description of the processes. Such solvent mixtures may also be used in working up, for example by chromatography or partitioning. Where required or desired, water-free or absolute solvents can be used.

Where required, the working-up of reaction mixtures, especially in order to isolate desired compounds or intermediates, follows customary procedures and steps, e.g. selected from the group comprising but not limited to extraction, neutralization, crystallization, chromatography, evaporation, drying, filtration, centrifugation and the like.

The invention relates also to those forms of the process in which a compound obtainable as intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative, for example in protected form or in the form of a salt, or a compound obtainable by the process according to the invention is produced under the process conditions and processed further in situ. In the process of the present invention those starting materials are preferably used which result in compounds of formula XV - scribed as being preferred. Special preference is given to reaction conditions that are identical or analogous to those mentioned in the Examples. The invention relates also to novel starting compounds and intermediates described herein, especially those leading to compounds mentioned as preferred herein.

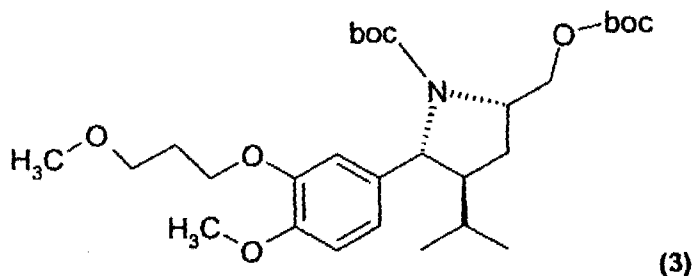
The invention especially relates to any of the methods described hereinbefore and hereinafter that leads to aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The following Examples serve to illustrate the invention without limiting the scope thereof, while they on the other hand represent preferred embodiments of the reaction steps, intermediates and/or the process of manufacture of aliskiren, or salts thereof.

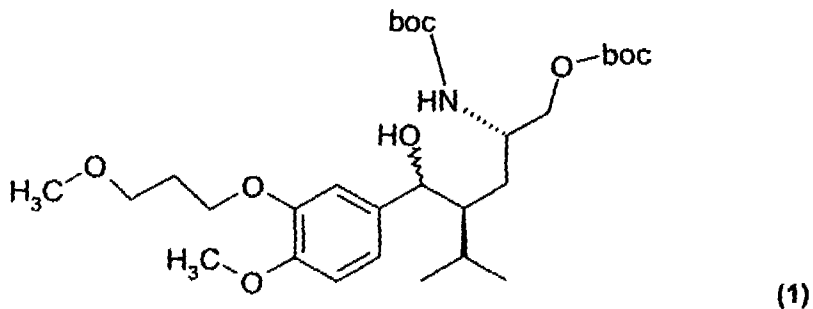
Where mentioned in the Examples, "boc" stands for tert-butoxycarbonyl.

Examples:

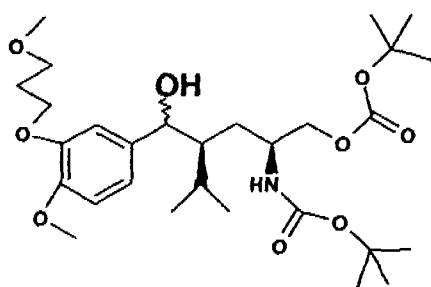
I. Synthesis of (1S, 3S, 5S)-5-tert-Butoxycarbonyloxymethyl-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester 3.



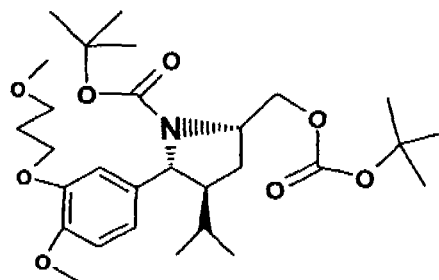
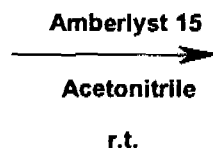
- A Variant employing thionyl chloride:** A solution of 2.16g of carbonic acid (2S, 4S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-[4-methoxy-3-(4-methoxy-butyl)-benzyl]5-methyl-hexyl ester tert-butyl ester 1 in 30 mL of dry toluene is treated with 1.07g of pyridine and 0.68g of thionyl chloride is added dropwise at room temperature. The mixture is stirred at room temperature for 3 hours and 0.22g of ethanol and 30 mL of water are added. The two phase system is extracted and the organic layer removed and washed with 20mL of 10% aqueous sodium hydrogen sulphate solution followed by 20mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution. Finally the organic phase is washed twice with 20 mL of water and the solvent removed *in vacuum* to give an oil. Chromatography on silica-gel, eluting with heptane/ethyl acetate mixtures provides e.g. 1.04g of 3 as an oil with a negative $[\alpha]_D$ (measured: e.g. - 39.1) at $c = 1$, CHCl_3 .



- B Variant employing methanesulphonyl chloride:** A solution of 1.98g of carbonic acid (2S, 4S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-[4-methoxy-3-(4-methoxy-butyl)-benzyl]5-methyl-hexyl ester tert butyl ester **1** in 20 mL of dry toluene is treated with 0.044g of dimethylaminopyridine and 0.55g of triethylamine and cooled to 0°C. Methanesulphonyl chloride (0.43g) is added dropwise and the reaction mixture is warmed to room temperature and stirred for 30 hours. The mixture is diluted with 20mL of water and the organic layer separated. The organic layer is washed with 20mL of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and finally the organic phase is washed twice with 20 mL of water and the solvent removed in vacuum to give an oil. Chromatography on silica-gel, eluting with heptane/ethyl acetate mixtures provides e.g. 1.64g of **3** as an oil. The product shows a negative $[\alpha]_D$ (measured: e.g. - 39.1) at $c = 1$, CHCl_3 .
- C Variant employing triphenylphosphine/iodine:** A solution of 1.48g of carbonic acid (2S, 4S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-[4-methoxy-3-(4-methoxy-butyl)-benzyl]5-methyl-hexyl ester tert butyl ester **1** in 15 mL of dry toluene/acetonitrile (85/15) is treated with 0.58g of imidazole at room temperature. Triphenylphosphine (1.14g) is added, followed by dropwise addition of a solution of 1.11g of iodine in 15mL of toluene/acetonitrile (85/15) within 15 minutes. The reaction mixture is stirred at room temperature for 4 hours and quenched with 20mL of a 5 % solution of sodium thiosulphate. The organic phase is separated and washed twice with 20mL of brine. The solvent is removed under vacuum and the resulting oil is chromatographed on silica-gel to give e.g. 1.24 g of **3** as an oil.
- D Variant employing ion exchange resin:**



Exact Mass = 555
Molecular Formula = $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{NO}_9$



Exact Mass = 537
Molecular Formula = $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_8$

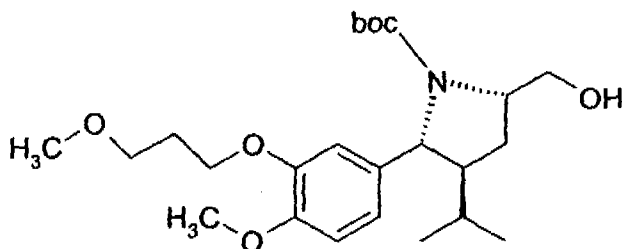
45,70 g of carbonic acid (2S, 4S)-2-tert-butoxycarbonylamino-4-[4-methoxy-3-(4-methoxy-butyl)-benzyl]5-methyl-hexyl ester tert butyl ester 1 (HPLC 95,0% b.a., 78,1 mmol) are at r.t. dissolved in 390 ml of acetonitrile. To the solution are added 11,6 g (55,0 mequ) Amberlyst 15 (Fluka 06423, 4,7 mequ/g) . The resulting mixture is stirred at r.t. for 5 hours. Then filtration and evaporation of the filtrate at 50°C and 20 mbar afford the residue as a clear colourless oil. Purity HPLC 97,2% b.a.

The starting material 1 can be prepared according to the following method:

Preparation of compound 1 by reduction of the corresp. aryl ketone with LiBH_4

In a 350 ml three necked flask are dissolved 34.5 g (62.3 mmol) of bis-Boc-aryl ketone in 400 ml of ethanol and 3.5 ml of water. To this solution is added a solution of 40.7 g of LiBH_4 in 32 ml of THF via a dropping funnel within 15 min. at room temperature. The dropping funnel is rinsed with 8 ml of THF and the reaction mixture is stirred at room temperature over night. Then an additional amount of 13.6 g of LiBH_4 in a mixture of 10 ml THF and 1 ml of water is added. The reaction mixture is warmed to 40 °C for 2 hours and is then cooled to 0 °C. The reaction is quenched with 125 ml acetic acid followed by an extractive work up with 500 ml of water and 500 ml of TBME. The organic phase is dried via sodium sulfate and evaporated in vacuum to give a very viscous oil which consist as a mixture of epimeric benzylic alcohols in the ratio (8 : 1).

II. Synthesis of (2R, 3S, 5S)-5-Hydroxymethyl-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3 methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester 6:

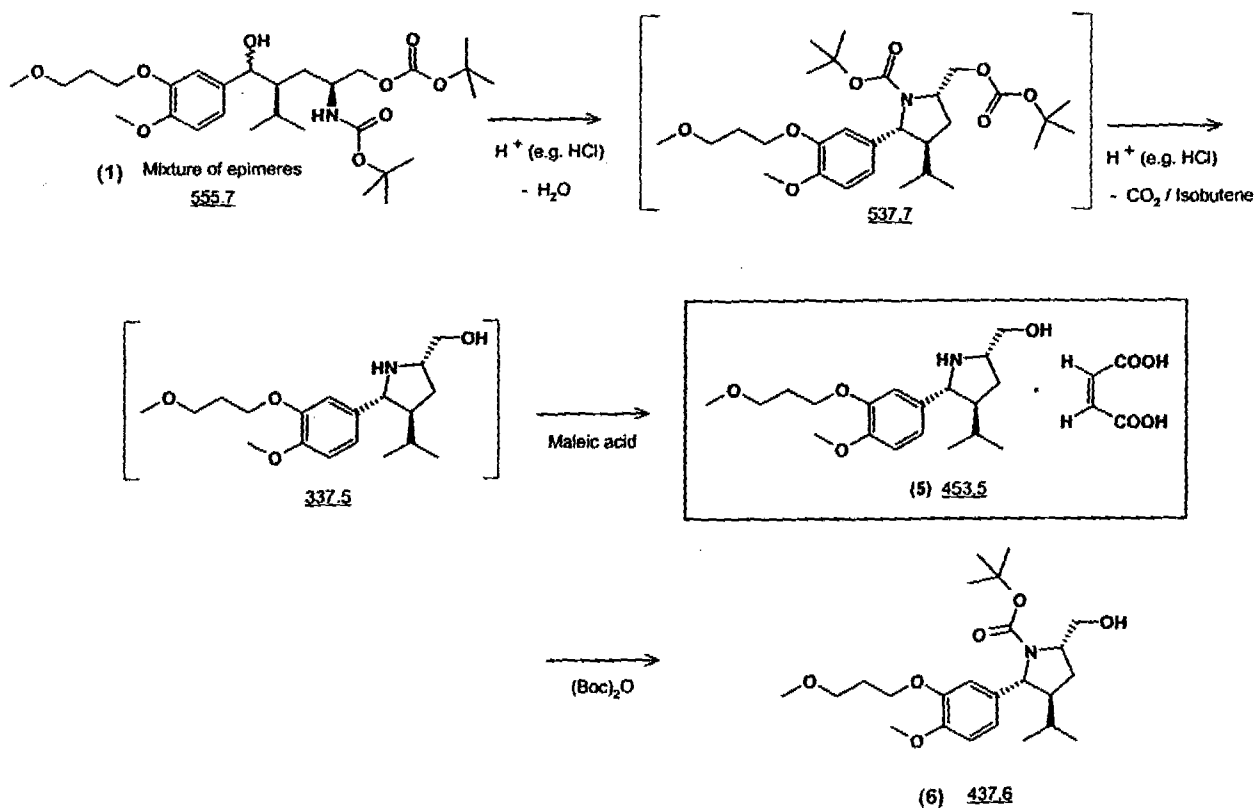


(6)

A solution of 2.52g pyrrolidine 3 in 2.5mL of methanol is treated with 3.87g of potassium carbonate, and the suspension is warmed to 45°C and stirred at this temperature for 4 hours. The reaction is then diluted with 60mL of tert-butylmethyl ether and 20mL of water and the mixture extracted. The organic layer is separated and

the aqueous layer is washed with a further charge of 40mL of tert-butylmethyl ether. The combined organic layers are washed twice with 20mL of water and the solvent is removed *in vacuo* to give the alcohol **6** as an oil. A negative $[\alpha]_D$ is found at $c=1$, CHCl_3 . $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO/ D_2O , 300K) 6.90-6.80(3H), 4.03-3.90(3H), 3.80(1H), 3.75(3H), 3.55-3.45(3H), 3.23(3H), 3.05(1H), 2.00-1.80(3H), 1.65(1H), 1.40(9H), 1.20(1H), 0.74(6H).

Alternative route to (2R, 3S, 5S)-5-Hydroxymethyl-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **6**



Synthesis of ((2S,4S,5R)-4-Isopropyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidin-2-yl)-methanol (Z)-but-2-enedioic acid 1/ salt **6** :

To a solution of 5.56 g of carbonic acid (2S, 4S)-2-tertbutoxycarbonylamino-4-[4-methoxy-3-(4-methoxy-butyl)-benzyl]5-methyl-hexyl ester tert-butyl ester (**1**) in 28 ml ethanol absolute, 2.5 ml of aqueous hydrochloric acid 37% (or an equivalent amount of hydrochlorid acid in

ethanol 2 M) is added at 0-5°C. After stirring for 1 h at 0-5°C, the reaction mixture is gradually heated to 78-80°C within 1 h. Stirring at reflux temperature is continued for 2-4 h, until transformation is complete. The reaction mixture is cooled to RT, and 18 ml of water is added. The organic solvent (ethanol) is stripped off in vacuo, and the remaining aqueous concentrate is extracted with 12 ml isopropylacetate. The aqueous layer is separated, and after addition of 30 ml isopropylacetate, approximately 3.2 ml aqueous sodium hydroxide solution 30 % is slowly added at 0-5°C under vigorous agitation, until pH 11-12 is reached. The organic layer is separated and concentrated to approximately 25 ml residual volume (azeotropic removal of remaining water).

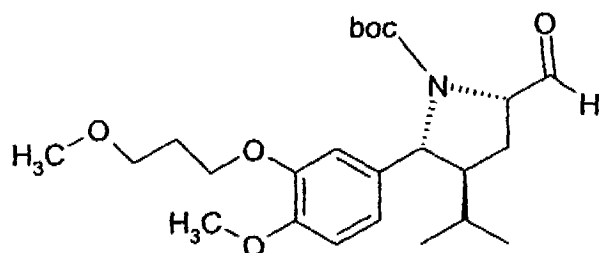
A solution of 1.16 g maleic acid in 12 ml isopropanol is added to the concentrate of intermediate (5) free base in isopropylacetate at 40°C. Crystallization of (5) maleate is initiated by seeding at 40°C and completed by cooling of the suspension to 0-5°C. The crystalline (5) maleate 1/1 salt is collected by filtration, washed with 16 ml isopropylacetate / isopropanol 3/1 (v) and dried in vacuo. ¹H-NMR (d⁶-DMSO, 300 K) : 7.2 (1 H), 6.9-7.1 (2H), 6.0 (2H), 5.3 (1H), 4.1-4.2 (1H), 3.9-4.1 (2H), 3.8 (1H), 3.6-3.7 (3H), 3.4-3.5 (2H), 3.3 (3H), 2.4-2.5 (1H), 1.9-2.0 (3H), 1.8-1.9 (1H), 1.6-1.7 (1H), 0.8-0.9 (3H), 0.7-0.8 (3H).

Synthesis of (2R,3S,5S)-5-Hydroxymethyl-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (6) :

2.27 g (5) maleate 1/1 salt is dissolved in a mixture of 10 ml methylenechloride and 8 ml water. 8 ml aqueous sodium hydroxide solution 2.0 M is added at 0-5°C under vigorous stirring. Then a solution of 1.14 g di-tert-butyl-dicarbonate in 10 ml methylene chloride is added within 10 min. After 15 min at 0-5°C, the reaction mixture is slowly heated to room temperature and further agitated for approximately 0.5 h.

The organic phase is separated, washed with water, dried over sodium sulfate or by azeotropic distillation and finally evaporated in vacuo. The remaining crude (6) - or a concentrate of the product in methylenechloride - can be directly further processed to (7) according to patent example below.

III. Synthesis of (2R, 3S, 5S)-5-Formyl-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3 methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester 7



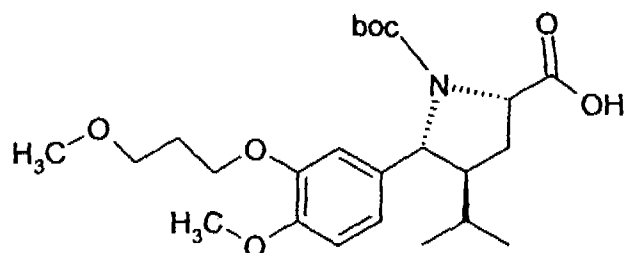
(7)

Using SO₃/pyridine complex: A solution of 4.7g of alcohol 6 in 58ml of methylene chloride is treated with 33mL of dimethylsulphoxide and 5.67g of triethylamine is added. The mixture is cooled to 0°C and a solution of 6.84g of the SO₃/pyridine complex dissolved in 46mL of dimethyl sulphoxide is added dropwise within 20 minutes. The reaction is stirred at 0°C for 2 hours and quenched with 105mL of water and 105mL of heptane. The organic layer is separated and washed with 25mL of 10% aqueous sodium hydrogen sulphate solution. The organic phase is then washed with 110mL of water followed by 25mL of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. Finally the organic phase is washed with water until the pH of the aqueous solution is 7. The solvent is then removed to give the aldehyde 7 as an oil. A negative [α]_D is found at c = 1, CHCl₃. ¹H-NMR (d⁶-DMSO, 300K) 9.75(1H), 6.90-6.80(3H), 4.63-4.30(3H), 4.00(2H), 3.75(3H), 3.50(3H), 3.23(3H), 2.10-1.90(4H), 1.85(1H), 1.60(1H), 1.05(9H), 0.85(6H).

Alternatively, to a solution of 1.1 g of the alcohol 6 in 10 mL of dichloromethane is added 0.4 g of pyridine, 1.1 g of diisopropylethylamine and 2.0 g of dimethyl sulfoxide. The mixture is cooled to -5 °C and 0.6 g of sulfur trioxide-pyridine complex is added in four portions over a period of 2h. The reaction is quenched by addition of 2.5 mL of water and acidified by addition of 1 mL of 37% hydrochloric acid. The phases are separated and the organic phase washed with 2.5 mL of water, dried over sodium sulfate and the solvent removed *in-vacuum*, to afford e.g. 0.88 g of the aldehyde 7 as an oil.

Using TEMPO: A mixture of 0.96 g of the alcohol 6, 0.044 g of sodium hydrogencarbonate, 0.026 g of potassium bromide and 0.051 g of TEMPO in 3 mL of dichloromethane and 1.2 mL of water is cooled to 5 °C. To the mixture is added dropwise 0.13 g of 10-13% sodium hypochlorite solution, and the mixture stirred for 5h between 5 °C and 20 °C, before addition of 0.57 g of sodium sulfite. The phases are then separated and the organic phase washed twice with 5 mL of water. Evaporation of the solvent *in vacuum* affords e.g. 0.50 g of the aldehyde 7 as an oil.

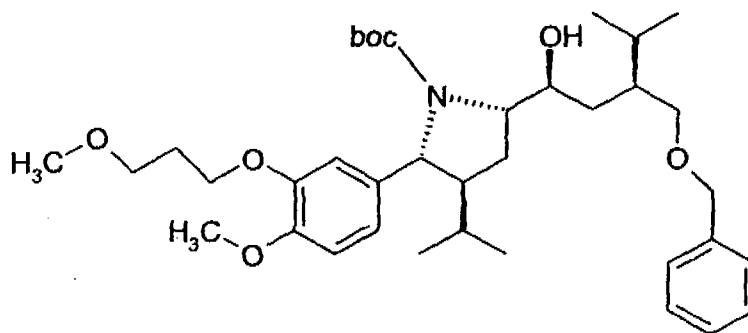
IV. Synthesis of (2R, 3S, 5S)-4-isopropyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 15:



(15)

A solution of 1.7g of the aldehyde 7 in 15mL of tert-butanol is treated with 3mL of 2-methyl-2-butene. A solution of 0.43g of sodium chlorite and 1.73g of sodium dihydrogen phosphate in 15mL of water is added dropwise. The two phase mixture is stirred for 90 minutes at room temperature and 15mL of toluene and 15mL of water is added. The organic layer is separated and washed with 20mL of water. The solvent is removed in vacuum to give the acid 15 as a clear oil which slowly crystallizes. $^1\text{H-NMR}$ (d^6 -DMSO, 354K) 12.25(1H), 7.35(1H), 6.90(1H), 6.81(1H), 4.38(1H), 4.25(1H), 4.00(2H), 3.75(3H), 3.45(2H), 3.23(3H), 2.15-1.85(4H), 1.65(1H), 1.25(9H), 0.85(6H).

V. Synthesis of (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-3-Benzoyloxymethyl-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester 8:



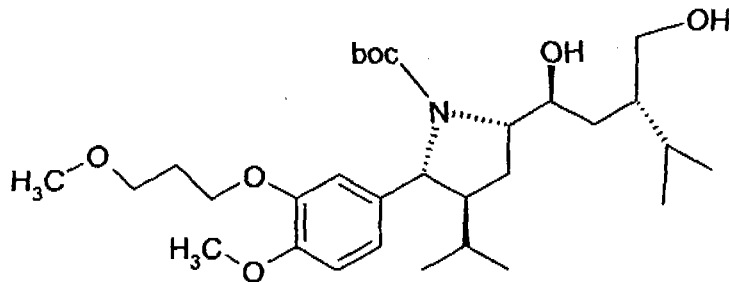
(8)

A solution of 1.98g of aldehyde 7 in 15mL of tetrahydrofuran is cooled to 10°C and is treated with the Grignard reagent prepared by treating 1.23g of ((S)-2-bromomethyl-3-methyl-butoxymethyl)-benzene with 0.12g of magnesium in diethylether containing 0.043g of 1,2-dibromoethane at 45°C. The reaction is stirred for 90 minutes at room temperature, then

20mL of a 25% aqueous solution of ammonium chloride is added, followed by addition of 20mL of tert-butylmethyl ether. The organic phase is separated and washed twice with 20mL of water. The organic phase is concentrated in vacuum to give the crude alcohol 8 as an oil. Purification on silica-gel delivers e.g. 0.97g of pure 8. A negative $[\alpha]_D$ is found at $c = 1$, CHCl_3 . $M^+ + H = 628$, $M^+ + H + Na = 650$.

Alternatively, A solution of 27 g of aldehyde 7 in 30 mL of tetrahydrofuran is added to a room-temperature solution of the Grignard reagent prepared by refluxing 20 g of ((S)-2-chloromethyl-3-methyl-butoxymethyl)-benzene with 3.2 g of magnesium in 120 mL of tetrahydrofuran containing 1.3 g of 1,2-dibromoethane for 4 h. The reaction is stirred for 1 h at room temperature, then 100 mL of 2 N sulfuric acid is added. The mixture is stirred until the excess magnesium has dissolved, then the phases are separated and the organic phase washed with 50 mL of 12% sodium chloride solution. The organic phase is concentrated in vacuum to give e.g. 42.6 g of the crude alcohol 8 as an oil.

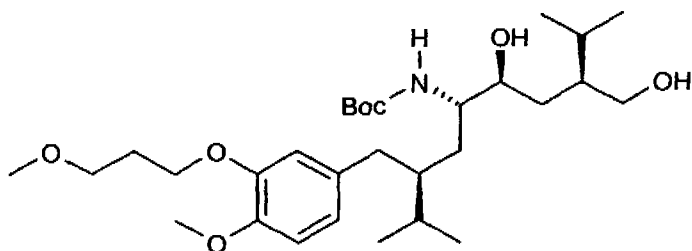
VI. Synthesis of (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-1-Hydroxymethyl-3-hydroxymethyl-4-methylpentyl)-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester 9:



(9)

A solution of 0.48g of 8 in 1.5mL of methanol is treated with 0.1g of 10% palladium on charcoal. The suspension is stirred under an atmosphere of hydrogen until the uptake is stable. The suspension is filtered and the solid washed with 5mL of methanol in two portions. Removal of the solvent in vacuum provides alcohol 9 as an oil. A negative $[\alpha]_D$ (e.g. - 34.1, - 34,6) is found at $c = 1$, CHCl_3 .

Via. Synthesis of ((1S,2S,4S)-2-Hydroxy-4-hydroxymethyl-1-((S)-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-3-methyl-butyl)-5-methyl-hexyl)-carbamic acid tert-butyl ester 9a:

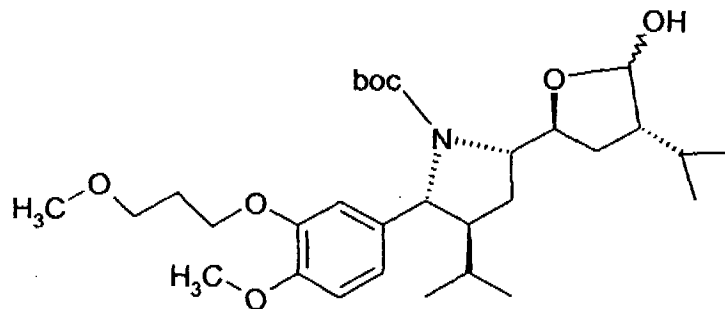


(9a)

a) A solution of 1 g of the pyrrolidine **8** in 17 mL of THF is cooled to -78°C and 17 mL of ammonia condensed into the flask. To the mixture is added 0.44 g of Sodium and the resulting dark-coloured mixture stirred over night at -78°C . To the mixture is added 2.6 g of ammonium chloride. The mixture is allowed to warm to r.t. (ammonia evaporates off and unreacted sodium is dissolved) before addition of 40 mL of toluene and 1.9 g of acetic acid. After 10 min 25 mL of water is added and the phases are separated. The aqueous phase is back-extracted with 25 mL of toluene, then the combined organic phases are washed four times with 1:1 water-brine before drying over sodium sulfate and evaporating *in vacuum*. Purification of the crude oily product (0.86 g) on silica gel, eluting with ethyl acetate-heptane affords e.g. 0.71 g of pure **9a**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300K): 6.8 (2H), 6.7 (1H), 4.7 (1H), 4.1 (2H), 3.8 (3H), 3.5-3.7 (5H), 3.4-3.5 (1H), 3.4 (3H), 2.7-2.8 (1H), 2.4-2.5 (3H), 2.0-2.2 (2H), 1.5-1.8 (8H), 1.4 (9H), 0.8-0.9 (12H).

b) A solution of 1.0 g of the pyrrolidine **8** in 2.5 mL of tetrahydrofuran is added to a mixture of 0.37 g of sodium in 5 mL of ammonia and 2.5 mL of tetrahydrofuran at -50°C . The mixture is stirred for 3 h then 2.56 g of ammonium chloride is added and the mixture allowed to warm to r.t. To the mixture is then added 40 mL of toluene, 1.9 g of acetic acid and 25 mL of water. The phases are separated and the aqueous phase is back-extracted with 25 mL of toluene. The combined organic phases are then washed with 4 x 120 mL of 1:1 water-brine, dried over sodium sulfate and the solvent removed *in vacuum*, affording e.g. 0.76 g of the product **9a** as an oil.

VII. Synthesis of (2R, 3S, 5S)-5-((2S, 4S)-5-Hydroxy-4-isopropyl-tetrahydro-furan-2-yl)-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester **10**:

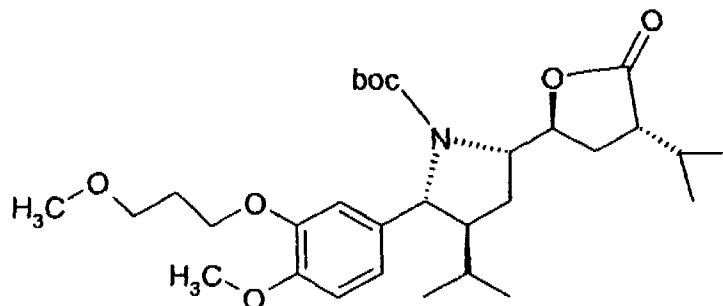


(10)

Variant employing SO₃/pyridine: A solution of 0.20g of alcohol 9 in 5mL of methylene chloride is treated with 3mL of dimethyl sulphoxide and 0.2g of triethylamine at 0°C. A solution of 0.24g of the SO₃/pyridine complex in 4mL of dimethyl sulphoxide is added dropwise within 15 minutes at 0°C. The reaction is stirred for 40 minutes at 0°C then warmed to room temperature and stirred for a further 2 hours.

Water (10mL) and heptane (15mL) are added, and the resulting mixture is extracted. The organic phase is washed with 15mL of a 10% aqueous solution of sodium hydrogen sulphate followed by water (15mL) and 10% aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase is removed in vacuum to give e.g. 0.18g of the lactol 10 $M^+ = 536$.

VIII. Synthesis of (2R, 3S, 5S)-3-isopropyl-5-((2S, 4S)-4-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl)-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester 11:



(11)

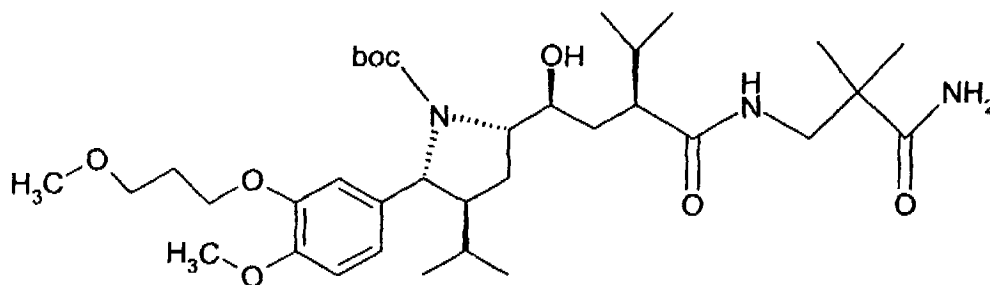
A solution of 0.16g of alcohol 9 in 3mL of methylene chloride is treated with 0.005g of TEMPO followed by portionwise addition of 0.20g of (diacetoxyiodo)benzene. The mixture is stirred for 5 hours at room temperature after which time only lactol 10 can be detected. A further 0.20g of diacetoxyiodo benzene is added and the reaction stirred for a further 24 hours at room temperature. Aqueous sodium thiosulphate solution (5 mL of 10%) and water

(5mL) are added and the phases are separated. The organic phase is washed with 10mL of water and the solvent is removed *in vacuum* to give an oil. Chromatography on silica-gel gives e.g. 0.12g of 11. $[\alpha]_D = +28.3^\circ$ (1%, CHCl_3), mp.: $70 - 71.5^\circ\text{C}$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300K): 6.6-6.8 (3H), 4.3-4.4 (2H), 4.0-4.1 (2H), 3.7-3.8 (4H), 3.5-3.6 (2H), 3.3 (3H), 2.5-2.6 (2H), 2.3-2.4 (1H), 2.0-2.2 (5H), 1.4-1.7 (4H), 1.4 (9H), 1.0 (3H), 0.9 (3H), 0.8 (6H).

Alternatively, 76 mg of lactol 10 are dissolved in 2 ml of acetonitrile and 80 mg of molecular sieve is added. To the suspension is added a solution of 21 mg of N-methylmorpholine N-oxide and 2.5 mg of TPAP (tetra-N-propylammonium perruthenate) in 1 ml of acetonitrile. After 2 hours stirring at room temperature the reaction is complete. The solvent is evaporated in vacuum and the residue is dissolved in ethyl acetate and filtered via a short pad of silicagel. The filtrate is evaporated in vacuum to give 77 mg of compound 11.

Alternatively, to a solution of 0.68 g of the alcohol 9a in 18 mL of acetonitrile, containing 0.7 g of 4Å powdered molecular sieves, is added 0.59 g of N-methylmorpholine-N-oxide and 44 mg of tetrapropylammonium perruthenate, and the mixture is stirred overnight. After removal of the solvent *in vacuum*, the residue is taken up in ethyl acetate, filtered through silica gel, washing with ethyl acetate, and the solvent again removed *in vacuum*. Purification of the crude oily product (0.72 g) on silica gel, eluting with ethyl acetate-heptane affords e.g. 0.57 g of the pure Lactone 11.

IX. Synthesis of (2R,3S,5S)-5-[(1S,3S)-3-(2-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-1-hydroxy-4-methyl-pentyl]-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester 12:

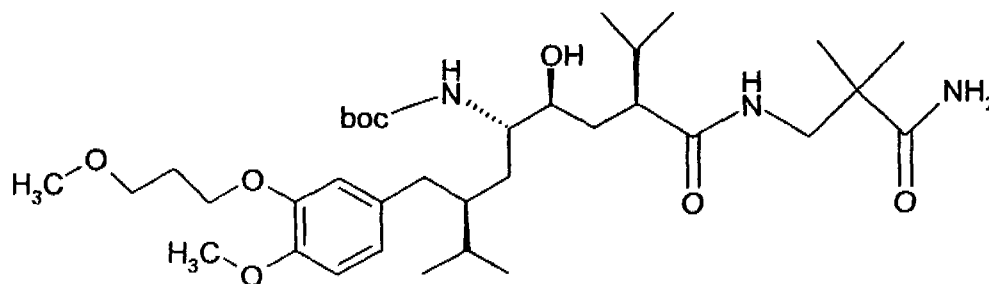


(12)

A solution of 0.08g of lactone 11, 0.052g of 3-amino-2,2-dimethylpropionamide and 0.014g of 2-hydroxypyridine in 0.3mL of tert-butylmethyl ether containing 0.02g of triethylamine is stirred for 18 hours at 83°C . The reaction mixture is then cooled to room temperature and

diluted with 2mL of toluene and washed with 2mL of 10% aqueous sodium hydrogen sulphate solution. The organic phase is separated and washed with water, and the solvent is removed in vacuum to give an oil. This oil is suspended in 5mL of hexane and stirred. The solid is removed by filtration and the hexane removed *in vacuum* to give e.g. 0.06g of amide 12 as a foam. $M^+ - H = 648$.

X. Synthesis of ((1S, 2S, 4S)-4-(2-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-((S)-2-(4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl)-3-methylbutyl)-5-methyl-hexyl)-carbamic acid tert-butyl ester 13:



(13)

A solution of 0.037g of amide 12 is dissolved in 1mL of tetrahydrofuran and cooled to -78°C . Liquid ammonia is added followed by 0.0042g of lithium metal. The deep blue solution is stirred for 2 hours at -78°C , and then 0.35g of ethanol is added and the mixture is stirred for 30 minutes at -78°C . Ammonium chloride (0.15g) is added and the mixture is warmed to room temperature. The organic phase is partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase is separated and the solvent removed in vacuum. The residue is stirred with heptane and filtered. Removal of the heptane produces 13 identical with an authentic sample. $M^+ + H = 652$

XI. ((2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)benzyl]-8-methylnonanamide)

Product 13 is dissolved in a mixture of 4.0M hydrochloric acid in dioxane. The solution is stirred for 24 hours at room temperature and neutralized with solid sodium bicarbonate. The suspension is filtered and the solvent removed in vacuum to give the product as a foam (for characterization see e.g. EP 0 678 503, Example 137).

73

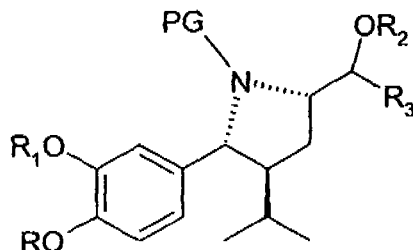
- 43 -

From the free compound or the hydrochloride salt obtainable, for example the hemifumarate salt of the title compound can be prepared, for example as described in US 6,730,798, example J1 (comprising mixing with fumaric acid, dissolution in ethanol, filtration, evaporation of the obtained solution, re-dissolving of the residue in acetonitrile, inoculation with a small amount of the title compound's hemifumarate salt and isolation of the precipitating material), incorporated by reference herein especially with regard to this salt formation reaction.

73

Claims:

1. A process for the manufacture of a compound of the formula III,



(III)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl;

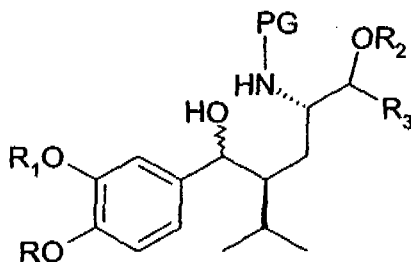
R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl;

R₂ is hydrogen or preferably a hydroxyl protecting group;

R₃ is hydrogen or unsubstituted or substituted alkyl; and

PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxy carbonyl, such as tert-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl; or a salt thereof;

said process comprising reacting a compound of the formula I,



(I)

wherein R, R₁, R₂, R₃ and PG are as defined for a compound of the formula III, with a reagent able to transform hydroxy in formula I into X where X is a group other than hydroxy or hydrogen, especially a leaving group, especially a reagent selected from a hydrohalic acid, a thionyl halogenide, PX⁺₃, POX⁺₃, PX⁺₅, POX⁺₅ wherein X⁺ is a halogenide, a combination of triphenylphosphine and halogen, and an active derivative of an organic sulfonic acid.

2. A process according to claim 1, where in the compounds of the formula III and the compounds of the formula I

R₁ is C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R is C₁-C₇-alkoxy, especially methoxy; and

R_3 is hydrogen, while the remaining moieties are as defined in any one of claims 1 or 2.

3. A compound of the formula III shown in claim 1 wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C_1 - C_7 -alkoxy, especially methoxy;

R_1 is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C_1 - C_7 -alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R_2 is hydrogen or preferably a hydroxyl protecting group;

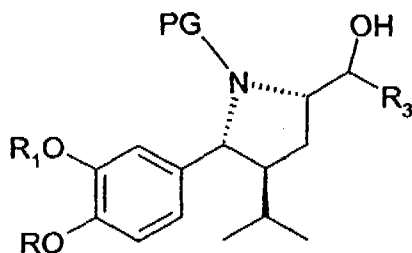
R_3 is hydrogen or unsubstituted or substituted alkyl; and

PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxy carbonyl, such as tert-butoxycarbonyl;

or a salt thereof.

4. A compound of the formula I according to claim 3 with the name (1S, 3S, 5S)-5-tert-butoxycarbonyloxymethyl-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, or a salt thereof.

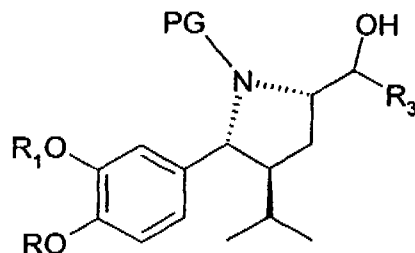
5. A process for the manufacture of a compound of the formula IV,



(IV)

wherein R, R_1 , R_3 and PG are as defined under formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising removing a hydroxy protecting group R_2 in a compound of the formula III, or a salt thereof.

6. A compound of the formula IV,



(IV)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkoxy, especially methoxy;

R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

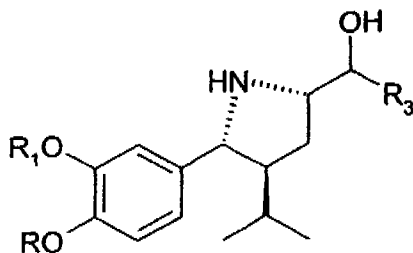
R₃ is hydrogen or unsubstituted or substituted alkyl; and

PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxycarbonyl, such as tert-butoxycarbonyl;

or a salt thereof.

7. A compound of the formula IV shown in claim 5 with the name (2R, 3S, 5S)-5-hydroxymethyl-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3 methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, or a salt thereof.

8. A process for the manufacture of a compound of the formula IVa,



(IVa)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl;

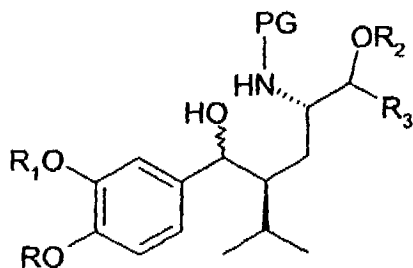
R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl;

R₃ is hydrogen or unsubstituted or substituted alkyl; and

PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxycarbonyl, such as tert-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl;

or a salt thereof;

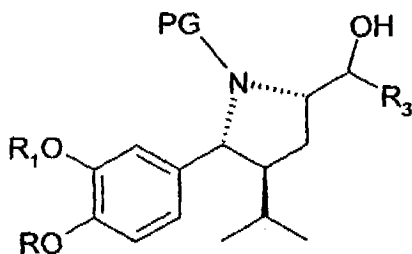
said process comprising removing a protecting groups R₂ and PG in a compound of the formula I, or a salt thereof and to form the pyrrolidine ring,



(I)

wherein R, R₁, R₂ and R₃ are as defined for a compound of the formula III and PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxy carbonyl, such as tert-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl.

9. A process for the manufacture of a compound of the formula IV,



(IV)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl;

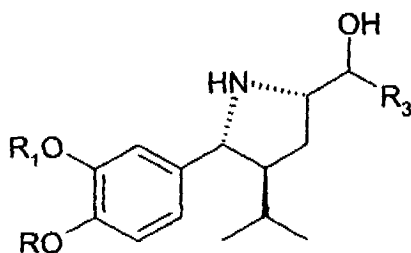
R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl;

R₃ is hydrogen or unsubstituted or substituted alkyl; and

PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxy carbonyl, such as tert-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl;

or a salt thereof;

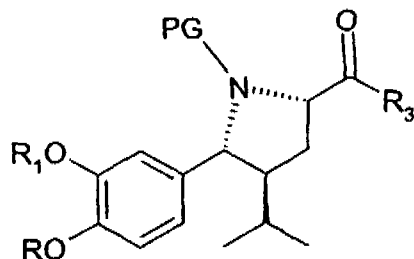
said process comprising protecting the pyrrolidine nitrogen with a protecting groups PG in a compound of the formula (IVa), or a salt thereof



(IVa)

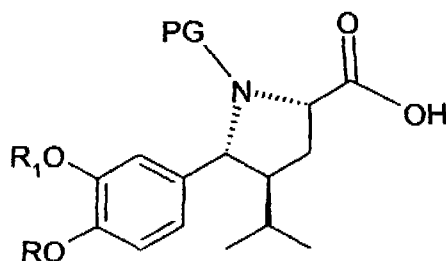
wherein R, R₁, R₂ and R₃ are as defined for a compound of the formula III.

10. A process for the manufacture of an oxo compound of the formula V,



(V)

wherein R, R₁, R₃ and PG are as defined under formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising oxidizing a compound of the formula IV, or a salt thereof, according to any one of claims 5 to 7 or 9; where in the case that R₃ in a compound of the formula IV is hydrogen the oxidation can take place directly to the oxo compound of the formula V or by oxidizing first to an acid of the formula XVI



(XVI)

wherein R, R₁ and PG are as defined above for a compound of the formula V, or a salt thereof, which is then reduced with a reducing agent to the corresponding aldehyde of the formula V wherein R₃ is hydrogen and the other moieties are as mentioned above.

11. A compound of the formula XVI as shown in claim 8, wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkoxy, especially methoxy;

R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

and

PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxy carbonyl, such as tert-butoxycarbonyl;

or a salt thereof.

12. A compound of the formula XVI according to claim 11 with the name (2R, 3S, 5S)-4-isopropyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester, or a salt thereof.

13. A compound of the formula V as shown in claim 10, wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkoxy, especially methoxy;

R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

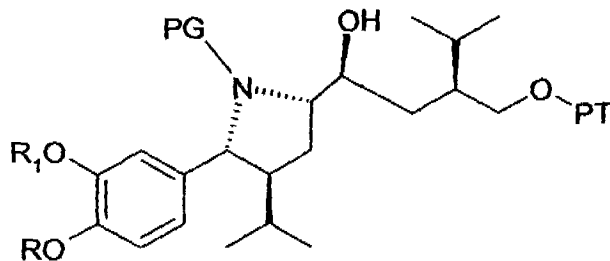
R₃ is hydrogen or unsubstituted or substituted alkyl; and

PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxy-carbonyl, such as tert-butoxycarbonyl;

or a salt thereof.

14. A compound of the formula V according to claim 13 with the name (2R, 3S, 5S)-5-formyl-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, or a salt thereof.

15. A process for the manufacture of a compound of the formula VII,



(VII)

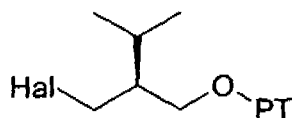
wherein R, R₁ and PG are as defined under formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4 and PT is a hydroxyl protecting group, comprising reacting a compound of the formula V shown in claim 10, wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkoxy, especially methoxy;

R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R₃ is hydrogen; and

PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxy-carbonyl, such as tert-butoxycarbonyl; or a salt thereof under Grignard or Grignard-like conditions with a reagent prepared by reaction of a compound of the formula VI,



(VI)

wherein Hal is halo, preferably chloro, bromo or iodo, and PT is a hydroxyl protecting group, with a metal.

16. A compound of the formula VII as shown in claim 15 wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkoxy, especially methoxy;

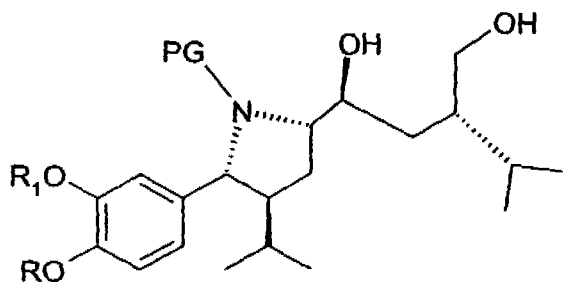
R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R₃ is hydrogen; and

PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxy carbonyl, such as tert-butoxycarbonyl; or a salt thereof.

17. A compound of the formula VII according to claim 16 with the name (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-3-Benzoyloxymethyl-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, or a salt thereof.

18. A process for the manufacture of a compound of the formula VIII,



(VIII)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising deprotecting a compound of the formula VII according to any one of claims 15 to 17 under removal of the hydroxy protecting group PT.

19. A compound of the formula VIII as shown in claim 18, or a salt thereof, wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkoxy, especially methoxy;

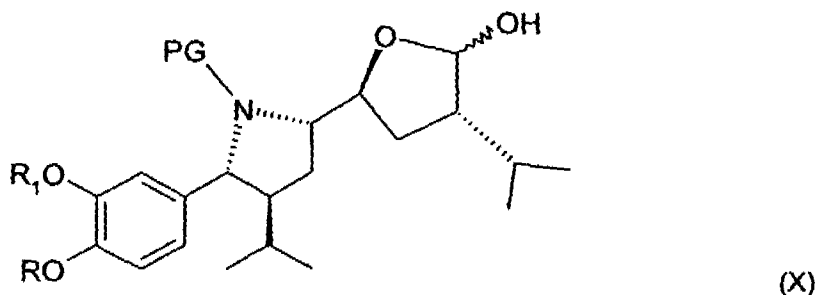
R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

and

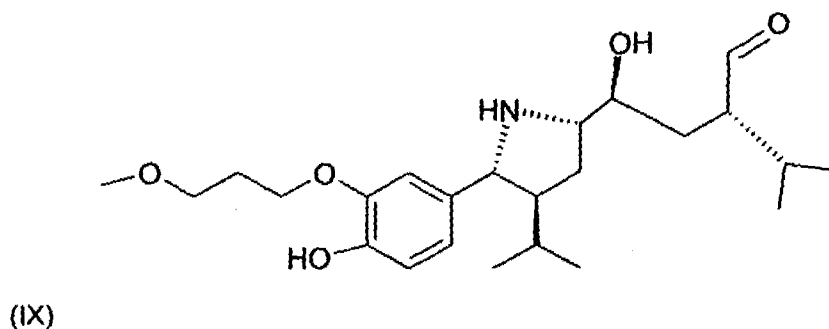
PG is an amino protecting group, or a salt thereof.

20. A compound of the formula VIII according to claim 19 with the name (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-1-hydroxymethyl-3-hydroxymethyl-4-methyl pentyl)-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, or a salt thereof.

21. A process for the manufacture of a lactol of the formula X,



wherein R₁, R and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising oxidizing a compound of the formula VIII, or a salt thereof, according to any one of claims 18 to 20 at the primary hydroxy group to an aldehyde compound of the formula IX,



wherein R, R₁ and PG are as defined under formula X above, or a salt thereof, which then cyclizes spontaneously to produce a lactol of the formula X, or a salt thereof.

22. A lactol of the formula X shown in claim 21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkoxy, especially methoxy;

R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

and PG is an amino protecting group, or a salt thereof.

23. A lactol of the formula X according to claim 22 with the name (2R, 3S, 5S)-5-((2S, 4S)-5-hydroxy-4-isopropyl-tetrahydro-furan-2-yl)-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, or a salt thereof.

24. An aldehyde compound of the formula IX shown in claim 21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

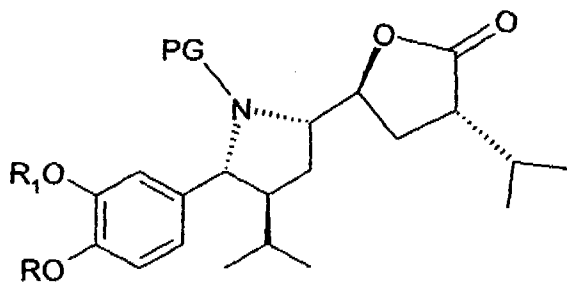
R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkoxy, especially methoxy;

R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

and PG is an amino protecting group, or a salt thereof.

25. An aldehyde compound of the formula IX according to claim 24 with the name (2R,3S,5S)-5-((1S,3S)-3-Formyl-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-2-[4-hydroxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-3-isopropyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, or a salt thereof.

26. A process for the manufacture of a lactone of the formula XI



(XI)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, comprising oxidizing a compound of the formula X as shown in claim 21 according to any one of claims 21 or 23 to a compound of the formula XI, or a salt thereof.

27. A compound of the formula XI as shown in claim 26 wherein

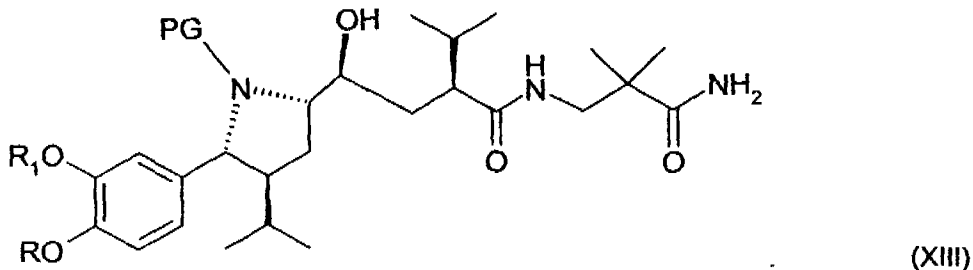
R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkoxy, especially methoxy;

R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

and PG is an amino protecting group, or a salt thereof.

28. A compound of the formula XI according to claim 27 with the name (2R, 3S, 5S)-3-isopropyl-5-((2S, 4S)-4-isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl)-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, or a salt thereof.

29. A process for the manufacture of a compound of the formula XIII,



wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, comprising reacting a compound of the formula XI as defined in any one of claims 26 to 28, or a salt thereof, with an amine of the formula XII,



(wherein the amido nitrogen can also be protected if desired and the protecting group then be removed in the corresponding protected compound of the formula XIII), or a salt thereof.

30. A compound of the formula XIII as shown in claim 29 wherein

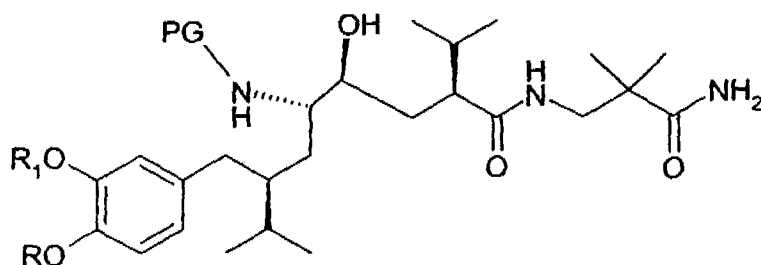
R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkoxy, especially methoxy;

R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

and PG is an amino protecting group, or a salt thereof.

31. A compound of the formula XIII according to claim 30 with the name (2R,3S,5S)-5-[(1S,3S)-3-(2-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-1-hydroxy-4-methyl-pentyl]-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, or a salt thereof.

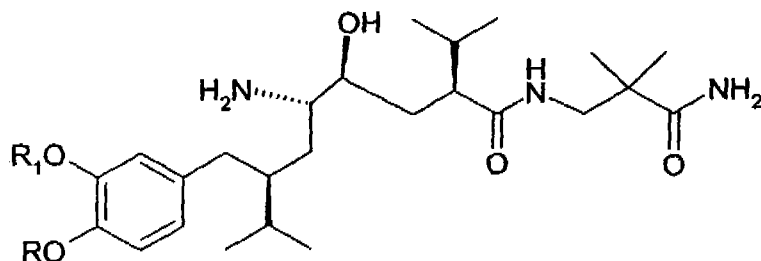
32. A process for the manufacture or a compound of the formula XIV,



(XIV)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising opening the ring in a compound of the formula XIII as shown in any one of claims 29 to 31 by reductive or hydrogenolytic ring opening to a compound of the formula XIV, or a salt thereof; and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof.

33. A process for the manufacture of a compound of the formula XV,



(XV)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising opening the ring in a compound of the formula XIII as shown in any one of claims 29 to 31 by reductive or hydrogenolytic ring opening to a compound of the formula XIV, or a salt thereof, and removing the protecting group PG; and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof.

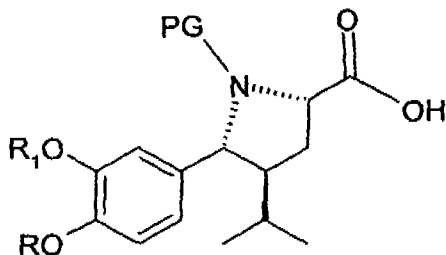
34. A process for the manufacture of a compound of the formula XV as shown in claim 31 wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3, comprising one or more, e.g. all of the steps of:

(i) the manufacture of a compound of the formula III according to any one of claims 1 to 3, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof, or

(ii) the manufacture of a compound of the formula IVa according to claim 8, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 9, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula V according to claim 10, or a salt thereof, with the proviso that in the starting materials and intermediates of the formulae III and IV R_3 is hydrogen, the manufacture of a compound of the formula VII according to claim 15, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula VIII according to claim 18, or a salt thereof, the manufacture of a lactol of the formula IX according to claim 21, or a salt thereof, the manufacture of a lactone of the formula X according to claim 26, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula XIII according to claim 29, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula XIV according to claim 32, or a salt thereof, and the deprotection thereof according to claim 33 to a compound of the formula XV, or a salt thereof, and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof.

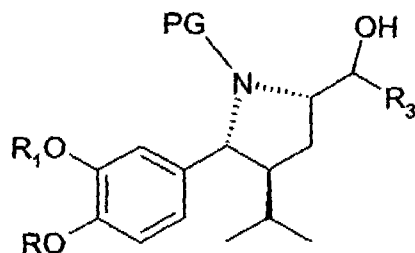
35. A process according to claim 34 where the compound of the formula XV is (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)benzyl]-8-methylnonanamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising using starting materials and intermediates with corresponding substituents.

36. A process for the manufacture of a compound of the formula XVI,



(XVI)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising reacting a compound of the formula IV,



(IV)

wherein

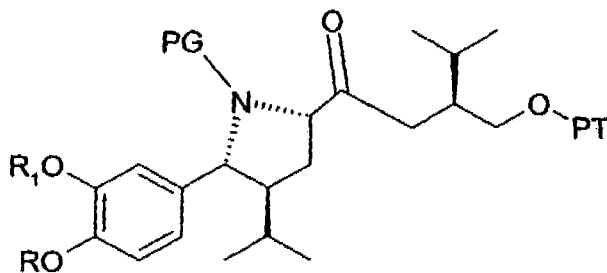
R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C₁-C₇-alkoxy, especially methoxy;

R₁ is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₆-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R₃ is hydrogen; and

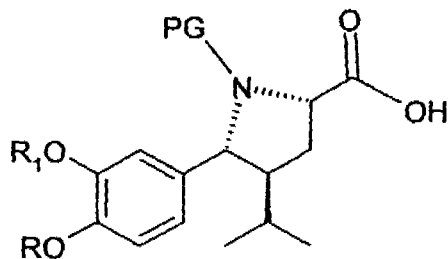
PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxy-carbonyl, such as tert-butoxycarbonyl; or a salt thereof, in the presence of an oxidant to give a compound of the formula XVI, or a salt thereof.

37. A process for the manufacture of a compound of the formula XVII,



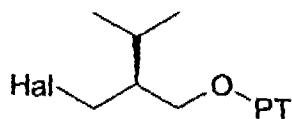
(XVII)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising reacting a compound of the formula XVI,



(XVI)

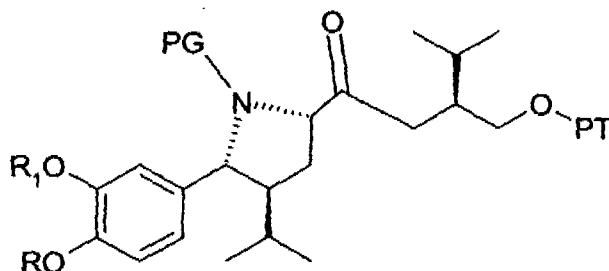
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, first with with a reagent capable of activating the carboxy group and then with a metallo-organic derivative of the formula VI,



(VI)

wherein Hal is halo, preferably chloro, bromo or iodo, and PT is a hydroxyl protecting group.

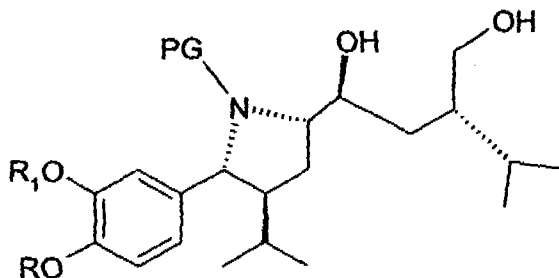
38. A compound of the formula XVII,



(XVII)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, and PT is a hydroxyl protecting group, or a salt thereof.

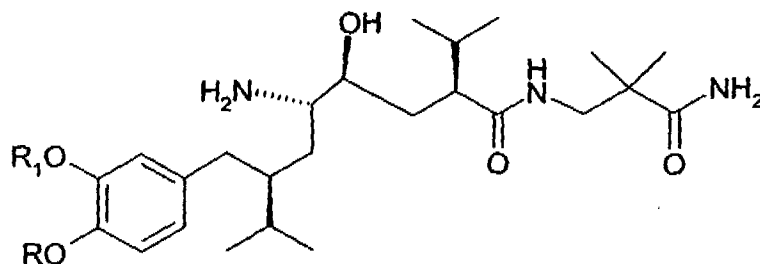
39. A process for the manufacture of a compound of the formula VIII,



(VIII)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising reducing a compound of the formula XVII as given in any one of claims 38 under stereoselective conditions and (partially) deprotecting the resulting compound under removal of the hydroxy protecting group PT, or a salt thereof.

40. A process for the manufacture of a compound of the formula XV,

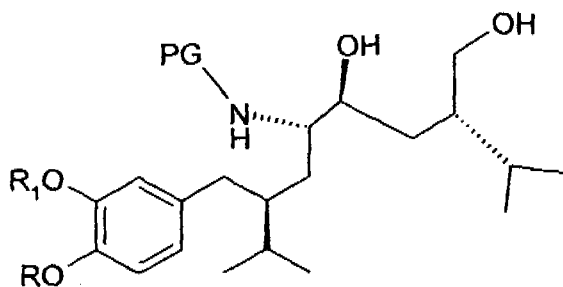


(XV)

wherein R , R_1 and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising one or more, e.g. all of the steps of:

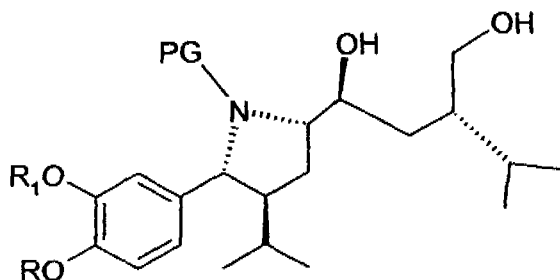
- (i) the manufacture of a compound of the formula III according to any one of claims 1 to 3, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof, or
- (ii) the manufacture of a compound of the formula IVa according to claim 8, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 9, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula XVI according to claim 36, or a salt thereof, with the proviso that in the starting materials and intermediates of the formulae III and IV R_3 is hydrogen, the manufacture of a compound of the formula XVII according to claim 37, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula VIII according to claim 39, or a salt thereof, the manufacture of a lactol of the formula X according to claim 21, or a salt thereof, the manufacture of a lactone of the formula X according to claim 26, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula XIII according to claim 29, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula XIV according to claim 32, or a salt thereof, and the deprotection thereof according to claim 33 to a compound of the formula XV, or a salt thereof, and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof.

41. A process for the manufacture of a compound of the formula XVIII,



(XVIII)

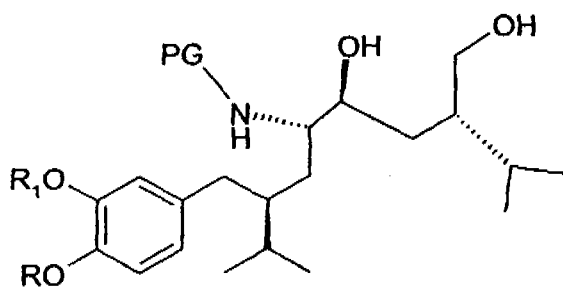
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising reacting a compound of the formula VIII,



(VIII)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, by reductive or hydrogenolytic ring opening of the pyrrolidine ring.

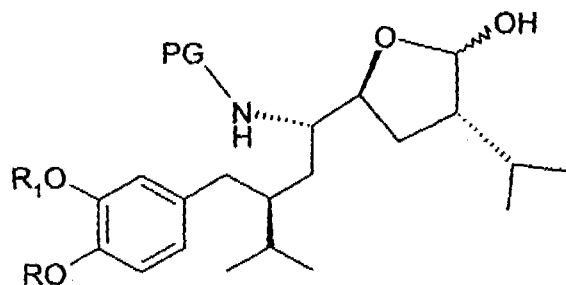
42. A compound of the formula XVIII,



(XVIII)

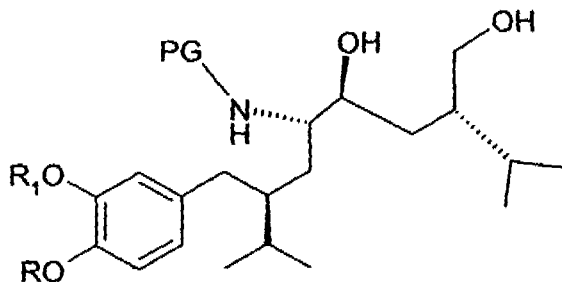
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof.

43. A process for the manufacture of a compound of the formula XIX,



(XIX)

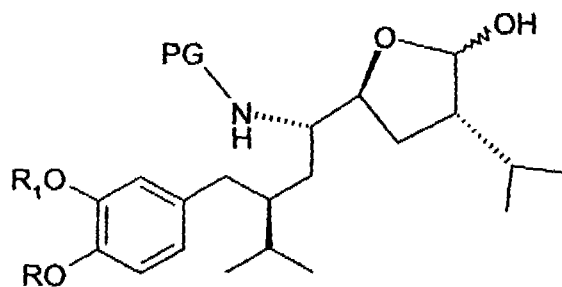
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising oxidizing a compound of the formula XVIII,



(XVIII)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, to the lactol of the formula XIXI, or a salt thereof.

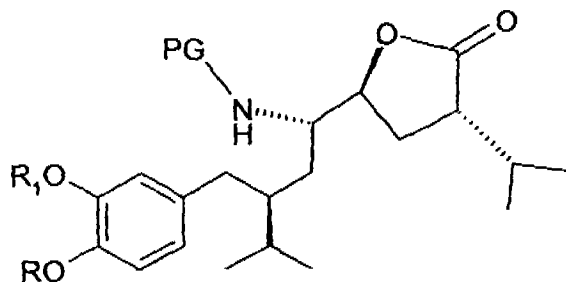
44. A lactol of the formula XIX,



(XIX)

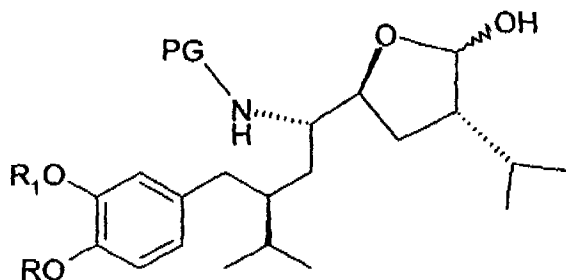
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof.

45. A process for the manufacture of a lactone of the formula XX,



(XX)

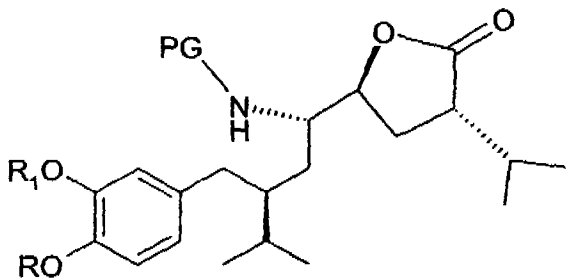
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising oxidizing a lactol of the formula XIX,



(XIX)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, to a compound of the formula XX, or a salt thereof.

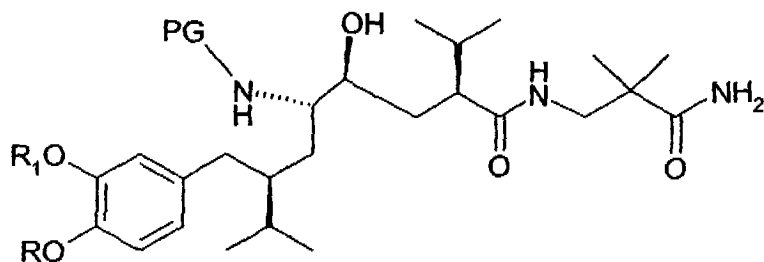
46. A lactone of the formula XX,



(XX)

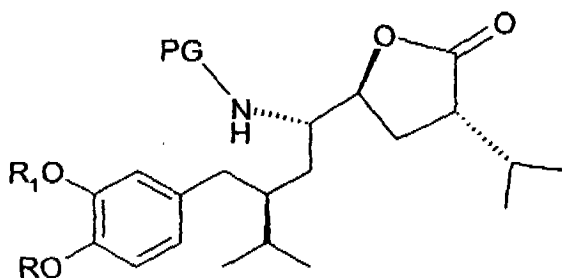
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof.

47. A process for the manufacture of a compound of the formula XIV,

92
OX

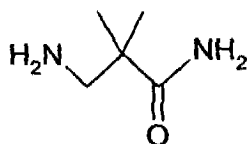
(XIV)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising reacting a compound of the formula XX,



(XX)

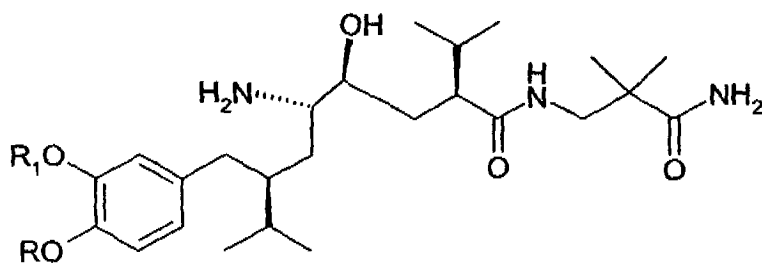
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, with a compound of the formula XII,



(XII)

or a salt thereof.

48. A process for the manufacture of a compound of the formula XV,



(XV)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising one or more, e.g. all of the steps of:

(i) the manufacture of a compound of the formula III according to any one of claims 1 to 3, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof, or

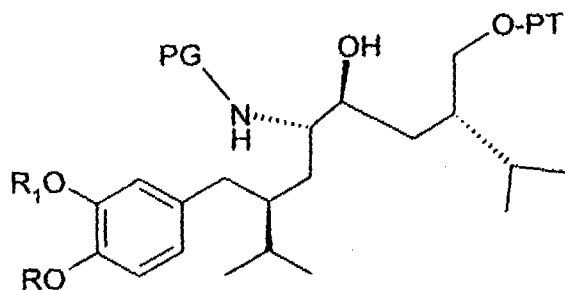
(ii) the manufacture of a compound of the formula IVa according to claim 8, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 9, or a salt thereof, and then

a) either the manufacture of a compound of the formula V, or a salt thereof, according to claim 10, the manufacture of a compound of the formula VII, or a salt thereof, according to claim 15, and the manufacture of a compound of the formula VIII, or a salt thereof

b) the manufacture of a compound of the formula XVI according to claim 36, or a salt thereof, with the proviso that in the starting materials and intermediates of the formulae III and IV R₃ is hydrogen, the manufacture of a compound of the formula XVII according to claim 37, or a salt thereof, and the manufacture of a compound of the formula VIII according to claim 39,

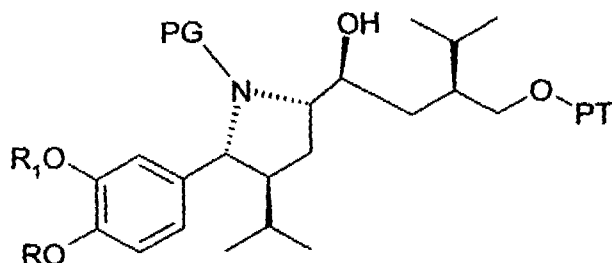
followed by the manufacture, from a compound of the formula VIII, or a salt thereof, obtainable according to variant a) or variant b) a compound of the formula XVIII, or a salt thereof, according to claim 41, the manufacture of a compound of the formula XIX, or a salt thereof, according to claim 43, the manufacture of a compound of the formula XX, or a salt thereof, according to claim 45, the manufacture of a compound of the formula XIV, or a salt thereof, according to claim 47 and the deprotection thereof according to claim 33 to a compound of the formula XV, or a salt thereof, and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof.

49. A process for the manufacture of a compound of the formula XXI,



(XXI)

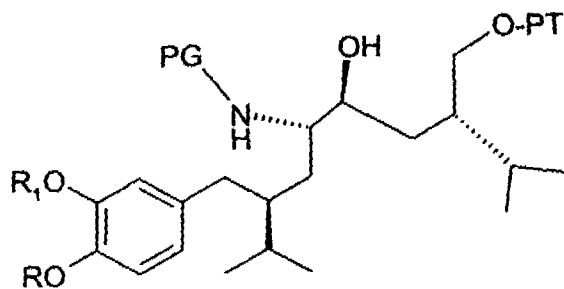
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula I in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4 and PT is a hydroxy protecting group, or a salt thereof, to a compound of the formula VII,



(VII)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula XXI and PT is a hydroxyl protecting group, by reductive or hydrogenolytic ring opening.

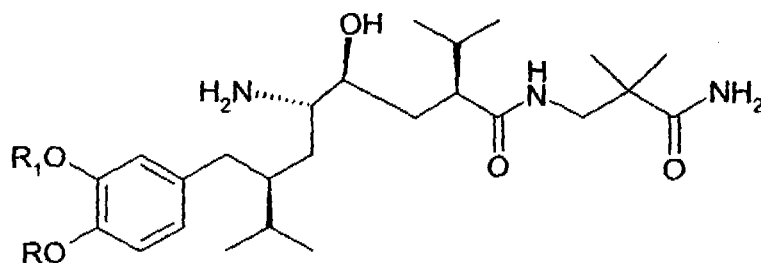
50. A compound of the formula XXI,



(XXI)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula I in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4 and PT is a hydroxy protecting group, or a salt thereof, or preferably wherein PG = benzyloxycarbonyl and PT is benzyl or wherein PG is hydrogen and PT is benzyl, and R and R₁ are as defined for a compound of the formula I in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, respectively.

51. A process for the manufacture of a compound of the formula XV,

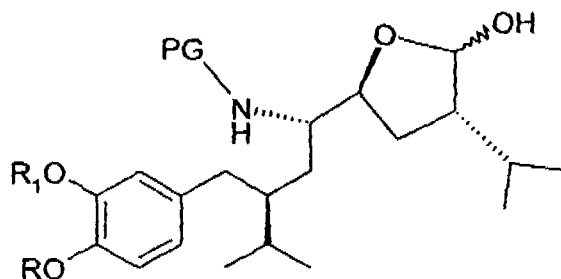


(XV)

wherein R, R_1 and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising one or more, e.g. all of the steps of:

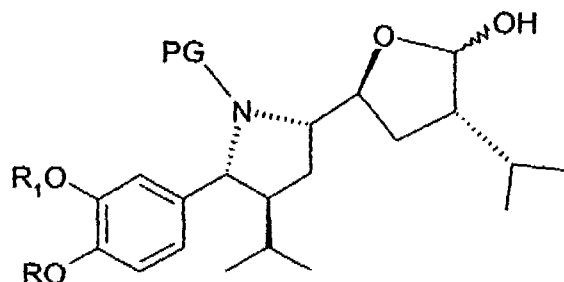
- (i) the manufacture of a compound of the formula III according to any one of claims 1 to 3, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof, or
- (ii) the manufacture of a compound of the formula IVa according to claim 8, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 9, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula V, or a salt thereof, according to claim 10, the manufacture of a compound of the formula VII, or a salt thereof, according to claim 15, the manufacture of a compound of the formula XXI, or a salt thereof, according to claim 49, the manufacture of a compound of the formula XVIII, or a salt thereof, by deprotection under removal of the hydroxy protecting group PT, the manufacture of a compound of the formula XIX, or a salt thereof, according to claim 43, the manufacture of a compound of the formula XX, or a salt thereof, according to claim 45, the manufacture of a compound of the formula XIV, or a salt thereof, according to claim 47 and the deprotection thereof according to claim 33 to a compound of the formula XV, or a salt thereof, and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof.

52. A process for the manufacture of a compound of the formula XIX,



(XIX)

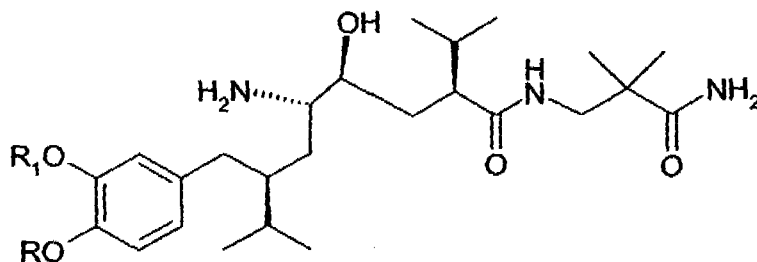
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising reacting a compound of the formula X,



(X)

wherein R₁, R and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, under reductive or hydrogenolytic ring opening.

53. A process for the manufacture of a compound of the formula XV,



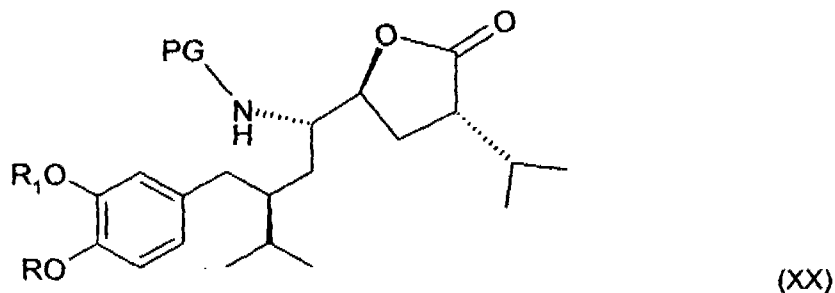
(XV)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising one or more, e.g. all of the steps of:

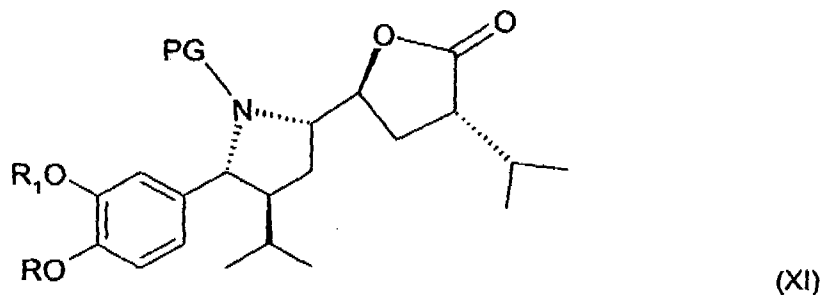
- (i) the manufacture of a compound of the formula III according to any one of claims 1 to 3, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof, or
- (ii) the manufacture of a compound of the formula IVa according to claim 8, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 9, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula V, or a salt thereof, according to claim 10, the manufacture of a compound of the formula VII, or a salt thereof, according to claim 15, the manufacture of a compound of the formula VIII, or a salt thereof, according to claim 18, the manufacture of a compound of the formula X, or a salt thereof, according to claim 21, the manufacture of a compound of the formula XIX, or a salt thereof, according to claim 52, the

manufacture of a compound of the formula XX, or a salt thereof, according to claim 45, the manufacture of a compound of the formula XIV, or a salt thereof, according to claim 47 and the deprotection thereof according to claim 33 to a compound of the formula XV, or a salt thereof, and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof.

54. A process for the manufacture of a compound of the formula XX,

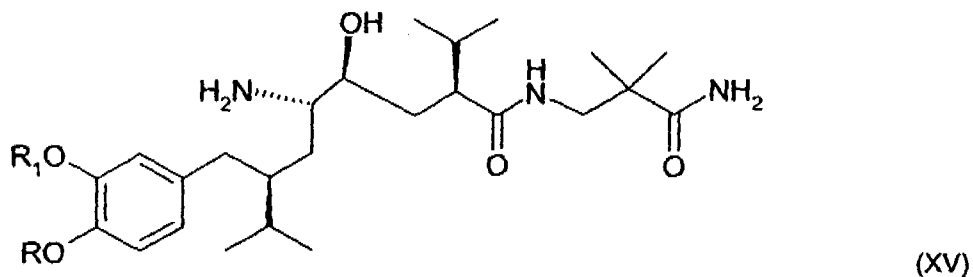


wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising reacting a compound of the formula XI,



wherein in formula X and XI R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, under reductive or hydrogenolytic ring opening.

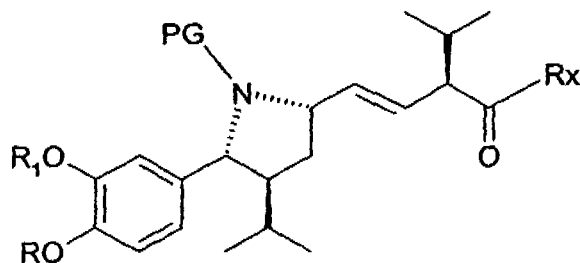
55. A process for the manufacture of a compound of the formula XV,



wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising one or more, e.g. all of the steps of:

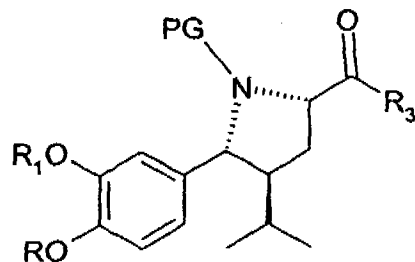
- (i) the manufacture of a compound of the formula III according to any one of claims 1 to 3, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof, or
- (ii) the manufacture of a compound of the formula IVa according to claim 8, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 9, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula V, or a salt thereof, according to claim 10, the manufacture of a compound of the formula VII, or a salt thereof, according to claim 15, the manufacture of a compound of the formula VIII, or a salt thereof, according to claim 18, the manufacture of a compound of the formula X, or a salt thereof, according to claim 21, the manufacture of a compound of the formula XI, or a salt thereof, according to claim 26, the manufacture of a compound of the formula XX, or a salt thereof, according to claim 53, the manufacture of a compound of the formula XIV, or a salt thereof, according to claim 47 and the deprotection thereof according to claim 33 to a compound of the formula XV, or a salt thereof, and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt thereof, or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof.

56. A process for the manufacture of a compound of the formula XXIII,



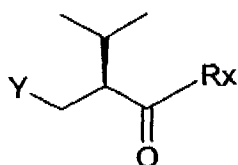
(XXIII)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4 and Rx is hydroxy, protected hydroxy, amino or NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, or a salt thereof, comprising reacting a compound of the formula V,



(V)

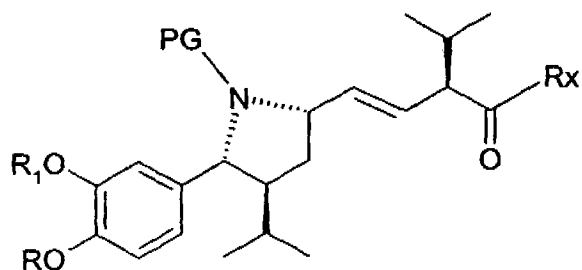
wherein R, R₁ and PG are as defined under formula III in any above and R₃ is hydrogen, or a salt thereof, with a compound of the formula XXII,



(XXII)

wherein Y is Ph₃P⁺ or (AlkO)₂P(O) wherein Alk is alkyl, e.g. C₁-C₇-alkyl, and Rx is hydroxy, protected hydroxy, amino or NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂.

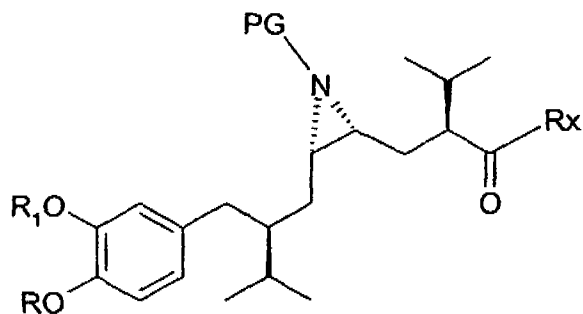
57. A compound of the formula XXIII,



(XXIII)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4 and Rx is Rx is hydroxy, protected hydroxy, amino or NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, or a salt thereof.

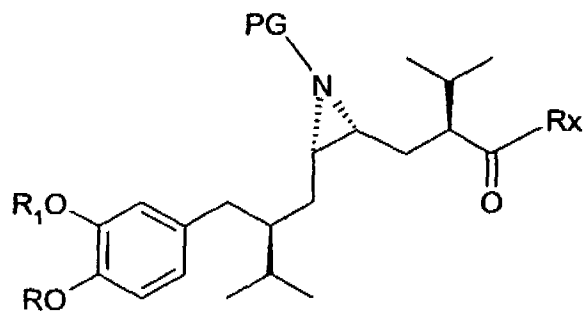
58. A process for the manufacture of a compound of the formula XXIV,

100
94

(XXIV)

wherein R, R_1 and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4 and R_x is hydroxy, protected hydroxy, amino or $NH-CH_2C(CH_3)_2-CONH_2$, or a salt thereof, comprising reacting a compound of the formula XXIII as given in claim 55, or a salt thereof, under reductive or hydrogenolytic ring opening.

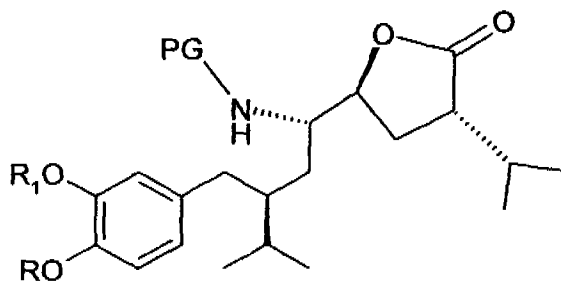
59. A compound of the formula XXIV,



(XXIV)

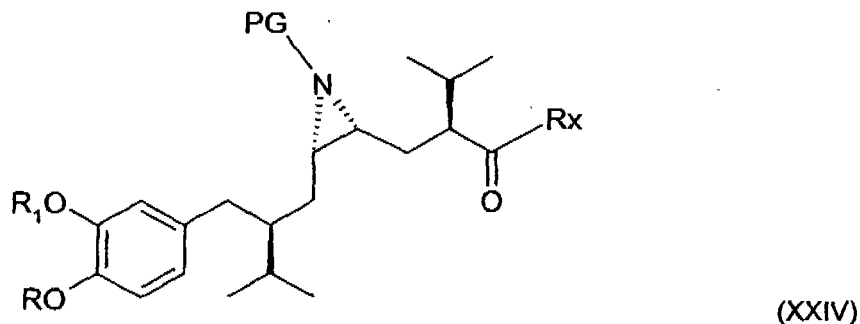
wherein R, R_1 and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4 and R_x is hydroxy, protected hydroxy, amino or $NH-CH_2C(CH_3)_2-CONH_2$, or a salt thereof.

60. A process for the manufacture of a compound of the formula XX,



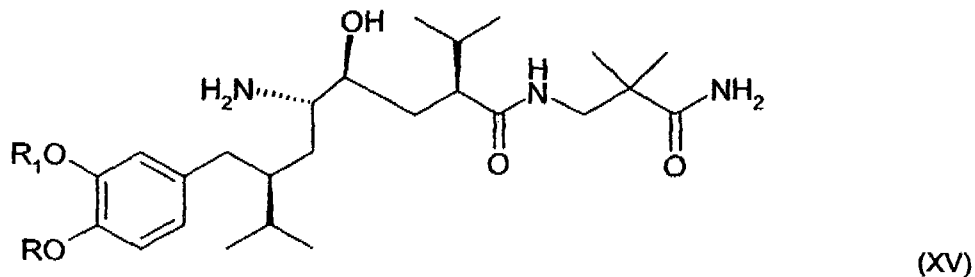
(XX)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising reacting a compound of the formula XXIV,



wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4 and Rx is hydroxy, protected hydroxy, amino or NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, or a salt thereof, under ring opening.

61. manufacture of a compound of the formula XV,

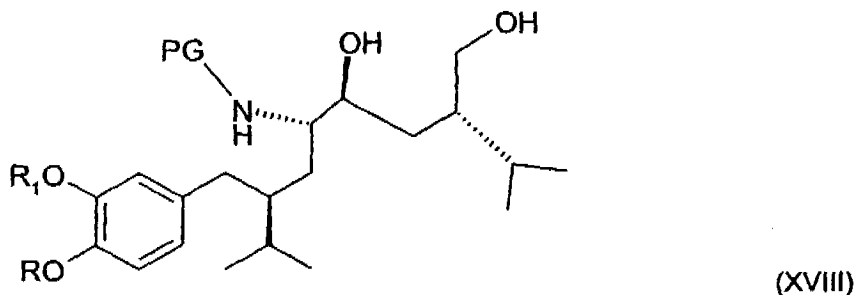


wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising one or more, e.g. all of the steps of:

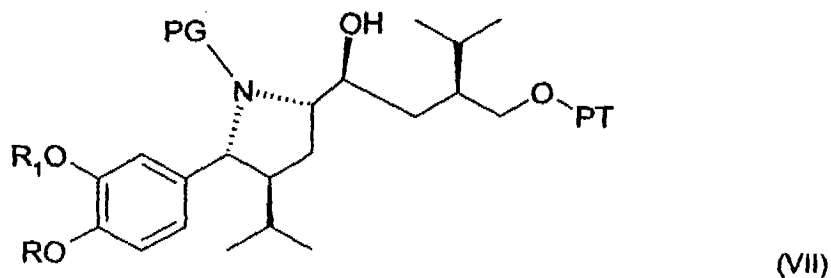
- (i) the manufacture of a compound of the formula III according to any one of claims 1 to 3, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof, or
- (ii) the manufacture of a compound of the formula IVa according to claim 8, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 9, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula V, or a salt thereof, according to claim 10, the manufacture of a compound of the formula XXIII, or a salt thereof, according to claim 56, the manufacture of a compound of the formula XXIV, or a salt thereof, according to claim 58, the manufacture of a compound of the formula XX, or a salt thereof, according to claim 60 the manufacture of a compound of the formula XIV, or a salt thereof, according to claim 47 and

the deprotection thereof according to claim 33 to a compound of the formula XV, or a salt thereof, and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof.

62. A process for the manufacture of a compound of the formula XVIII,

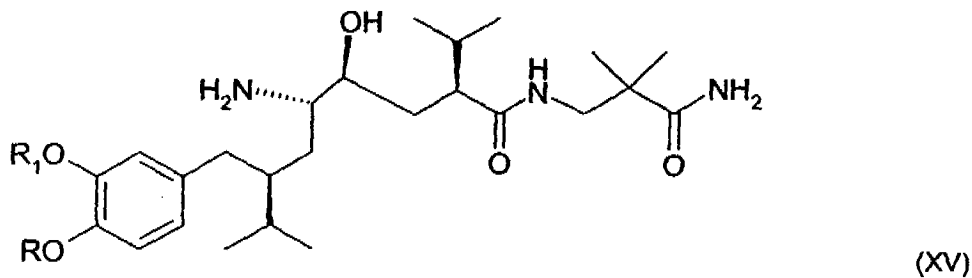


wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising reacting a compound of the formula VII,



wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4 and PT is a hydroxyl protecting group, or a salt thereof, by reductive or hydrogenolytic ring opening of the pyrrolidine ring.

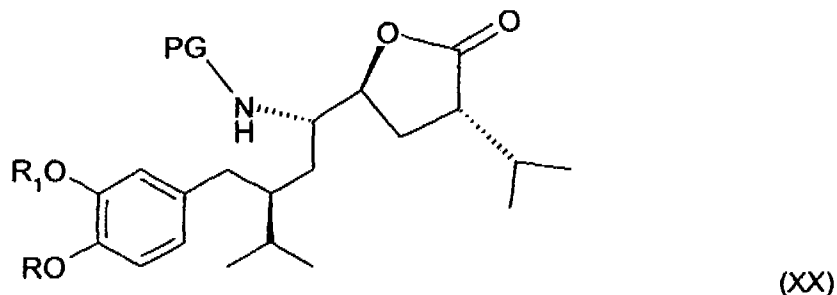
63. A process for the manufacture of a compound of the formula XV,



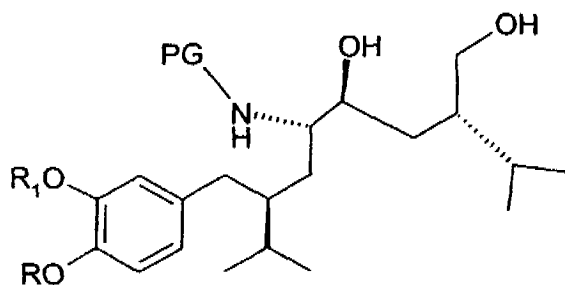
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising one or more, e.g. all of the steps of:

- (i) the manufacture of a compound of the formula III according to any one of claims 1 to 3, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof, or
- (ii) the manufacture of a compound of the formula IVa according to claim 8, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 9, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula V, or a salt thereof, according to claim 10, the manufacture of a compound of the formula VII, or a salt thereof, according to claim 15, the manufacture of compound of the formula XVIII, or a salt thereof, according to claim 62, the manufacture of a compound of the formula XIX, or a salt thereof, according to claim 43, the manufacture of a compound of the formula XX, or a salt thereof, according to claim 45, the manufacture of a compound of the formula XIV, or a salt thereof, according to claim 47 and the deprotection thereof according to claim 33 to a compound of the formula XV, or a salt thereof, and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof.

64. A process for the manufacture of a lactone of the formula XX,



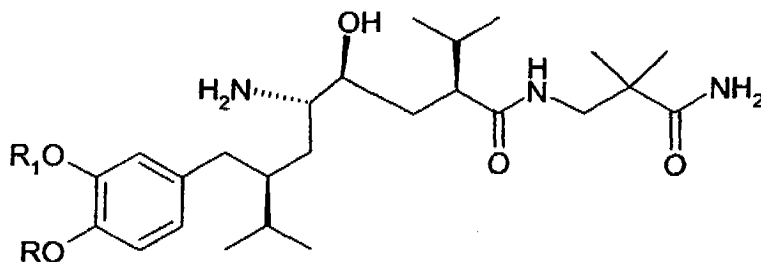
wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising oxidizing a compound of the formula XVIII,



(XVIII)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, to the lactone of the formula XX, or a salt thereof.

65. A process for the manufacture of a compound of the formula XV,



(XV)

wherein R, R₁ and PG are as defined for a compound of the formula III in any one of claims 1 to 3 or as given in claim 4, or a salt thereof, comprising one or more, e.g. all of the steps of:

- (i) the manufacture of a compound of the formula III according to any one of claims 1 to 3, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof, or
- (ii) the manufacture of a compound of the formula IVa according to claim 8, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 9, or a salt thereof, the manufacture of a compound of the formula V, or a salt thereof, according to claim 10, the manufacture of a compound of the formula VII, or a salt thereof, according to claim 15, the manufacture of compound of the formula XVIII, or a salt thereof, according to claim 62, the manufacture of a compound of the formula XX, or a salt thereof, according to claim 64, the manufacture of a compound of the formula XIV, or a salt thereof, according to claim 47 and the deprotection thereof according to claim 33 to a compound of the formula XV, or a salt thereof, and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XV into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XV or a different salt thereof.

105
104

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INHIBIDORES DE RENINA

Campo de la Invención

La invención se refiere a un procedimiento novedoso, pasos
5 del procedimiento novedoso e intermediarios novedosos útiles en
la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, en especial
inhibidores de renina.

Antecedentes de la Invención

La renina pasa de los riñones hacia la sangre en donde
10 efectúa el desdoblamiento de angiotensinógeno, liberando la
angiotensina I de decapeptido, la cual después es desdoblada en
los pulmones, los riñones y otros órganos para formar la
angiotensina II de octapeptido. El octapeptido incrementa la
presión sanguínea tanto directamente a través de la
15 vasoconstricción arterial como indirectamente liberando de las
glándulas adrenales la aldosterona de retención de ion de sodio,
acompañada por un incremento del volumen de fluido
extracelular, tal incremento puede ser atribuido a la acción de
angiotensina II. Los inhibidores de la actividad enzimática de
20 renina conducen a una reducción de angiotensina I y
consecuentemente una cantidad más pequeña de angiotensina II
es producida. La concentración reducida de esa hormona de
péptido activa es una causa directa del efecto hipotensor de
inhibidores de renina.

25 Con compuestos tales como (con nombre INN)

706
✓

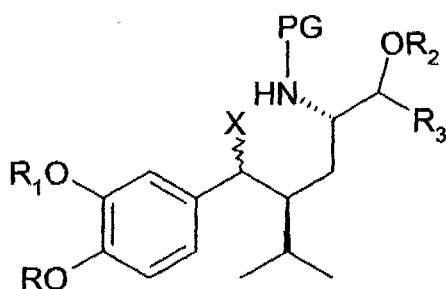
alisciren((2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2-metilpropil-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metilnonanamida), se ha desarrollado un nuevo anti-hipertensor, el cual interfiere con el sistema de renina-angiotensina al principio de la biosíntesis de angiotensina II.

Ya que el compuesto comprende cuatro átomos de carbono quirales, la síntesis del compuesto enantioméricamente puro es absolutamente demandante. Por lo tanto, las rutas enmendadas de síntesis que permite una síntesis más conveniente de este tipo sofisticado de moléculas son bienvenidas.

Por lo tanto, el problema que se tiene que resolver por medio de la presente invención es proporcionar nuevas rutas de síntesis y nuevos intermediarios que permitan un acceso conveniente y eficiente a esta clase de compuestos.

Breve Descripción de la Invención

Durante la investigación en la desoxigenación reductiva de una mezcla diastereomérica de alcoholes bencilicos secundarios de la fórmula I presentada más adelante, se hizo un intento de convertir este grupo a un grupo distinto a hidroxi, especialmente un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo cloro o yodo, o un sulfonato de ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, metan sulfonato (mesilato) o toluolsulfonato (tosilato), con el fin de facilitar el procedimiento reductivo. Sin embargo, los compuestos deseados no fueron obtenidos. Más bien, los compuestos deseados de la fórmula II:

107
108

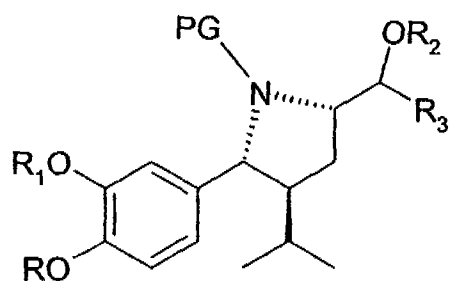
(II)

(los cuales después, de acuerdo con las intenciones originales, pudieron haber sido reducidos a un compuesto correspondiente, en donde en lugar de X está presente un átomo de hidrógeno) en donde R, R₁, R₂, R₃ y PG son como se definen para un compuesto de la fórmula I más adelante, y X es un grupo diferente a hidroxilo, especialmente un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo cloro o yodo, o un sulfonato de ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo sulfonato de metano (mesilato) o toluolsulfonato (tosilato), pirrolidinas de la fórmula III, presentadas más adelante, se obtienen en un alto rendimiento como enantiómeros individuales, con la estereoquímica como se indica más adelante. Este hallazgo sorprendente después fue utilizado en una ruta totalmente nueva para la síntesis de alisciren y compuestos relacionados

Descripción Detallada de la Invención

En un primer aspecto y muy importante, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de la fórmula III:

108
107



(III)

en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R₂ es hidrógeno o de preferencia un grupo protector hidroxilo;

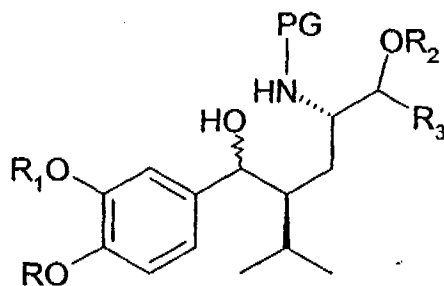
10 R₃ es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector, especialmente uno removible a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo;

o una sal del mismo;

15 tal fabricación comprende (preferiblemente consiste de):

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:



(I)

en donde R, R₁, R₂, R₃ y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III, con un reactivo capaz de transformar (aquí especialmente bencílico) hidroxilo (especialmente unido a través de un enlace de onda en la fórmula I) a X el cual

25

presumiblemente por lo menos está temporalmente presente en un compuesto transitorio de la fórmula II como se mencionó anteriormente en la mezcla de reacción antes que se presente la formación de anillo), en donde X es un grupo distinto a hidroxilo o hidrógeno, especialmente un grupo saliente.

Estos compuestos de la fórmula (I) se utilizan como materiales de partida. Estos son accesibles utilizando una síntesis que empieza de ácido (S)-piroglutámico. Se hace referencia a la publicación de PCT WO2006/024501 en donde se preparan derivados de cetona-amino de tales compuestos que pueden ser convertidos al amino alcohol respectivo a través de hidrogenación o reducción.

Un reactivo capaz de transformar hidroxilo a X preferiblemente es un reactivo de costumbre para la conversión de un alcohol bencílico a un grupo distinto a hidroxilo, especialmente un grupo saliente X, por ejemplo, donde X es halógeno seleccionado del grupo que consiste de (por ejemplo, acuoso) ácidos hidrohálidos, tales como ácido clorhídrico, un halogenuro de tionilo, tal como cloruro de tionilo, PX^*_3 , POX^*_3 , PX^*_5 o POX^*_5 en donde X^* es halógeno, (de manera que X que resulta de, especialmente cloro o bromo, una combinación de trifenilfosfina/halógeno, tal como trifenilfosfina/yoduro, en donde X es una porción sulfonilo orgánica, un derivado activo, que se forma bajo condiciones comparables como se muestra más adelante para la activación de derivado activo de un ácido

carbónico de la fórmula XVI, también in situ, especialmente un anhídrido (por ejemplo el anhídrido mixto con un ácido carbónico, tal como ácido acético, o un anhídrido simétrico) o halogenuro de un ácido sulfónico orgánico, tal como cloruro de metansulfonilo, cloruro de trifluorometansulfonilo o cloruro de tosilo, en presencia de una base, por ejemplo, una base de nitrógeno terciario, tal como trietilamina, o similares. En el caso de un halogenuro de tionilo, PX^*_3 , POX^*_3 , PX^*_5 o POX^*_5 , la reacción preferiblemente se presente en un solvente apropiado, tal como tolueno, en presencia de una base de nitrógeno terciario, tal como piridina, por ejemplo, a temperaturas de reacción de 0 a 50°C. En presencia de un anhídrido o halogenuro de un ácido sulfónico orgánico, la reacción preferiblemente se presenta en presencia de un solvente apropiado, tal como tolueno y/o dimetilaminopiridina, y una base, por ejemplo, una base de nitrógeno terciario, tal como trietilamina, por ejemplo a temperaturas de -30 a 50°C. En presencia de trifenilfosfina/halógeno, la reacción preferiblemente se presenta en un solvente apropiado, tal como tolueno y/o acetonitrilo, en presencia de una base de nitrógeno (preferiblemente insaturado cíclico), tal como imidazol, a temperaturas de por ejemplo 0 a 50°C.

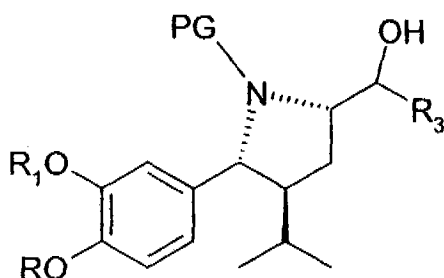
Alternativamente, se puede obtener un compuesto (III) a partir del compuesto (I), utilizando una resina de intercambio de ion, preferiblemente una resina de intercambio de ion ácida, tal como una resina de intercambio de ion ácida de amberlista,

preferiblemente Amberlyst 15 (Fluka) bajo la eliminación de agua. La reacción de preferencia se presenta en presencia de un solvente apropiado, tal como tolueno y/o acetonitrilo, a temperaturas de, por ejemplo, 0 a 50°C, tal como a temperatura ambiente.

Otra modalidad importante de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula III como se define anteriormente, o una sal del mismo.

Se puede utilizar un compuesto de la fórmula III, entre otros, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, de preferencia inhibidores de renina tales como alisciren, especialmente como se describe más adelante.

En una modalidad adicional preferida de la invención, esta síntesis comprende el paso adicional de, o como síntesis individual, la desprotección (parcial) de un compuesto de la fórmula III (en forma libre o como sal que también es una modalidad preferida de la invención, en donde R_2 es un grupo hidroxi-protector, especialmente uno que se puede remover a través de condiciones de desprotección diferentes a aquellas requeridas para la remoción de PG, muy preferiblemente hidrólisis, por ejemplo, ter-alcoxycarbonilo de 4 a 7 átomos de carbono, tal como ter-butoxicarbonilo, mientras que R, R_1 , R_3 y PG son como se define para un compuesto de la fórmula I anterior, bajo la remoción del grupo protector R_2 a un compuesto de la fórmula IV.

7/12
H7

(IV)

en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III anterior, o una sal del mismo. Un compuesto de la fórmula IV, o una sal del mismo, también como tal es una modalidad preferida de la invención.

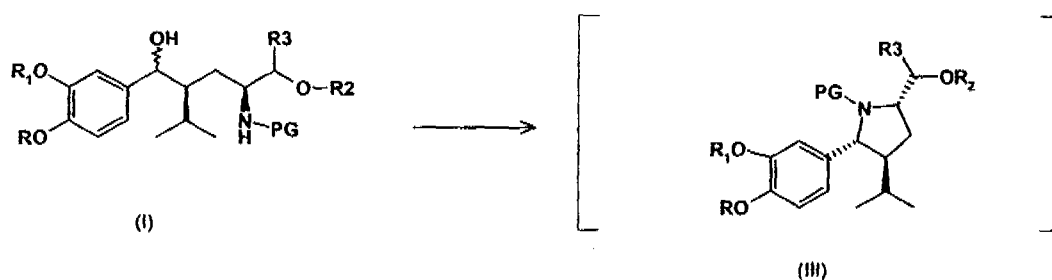
En el caso de un grupo protector R₂ que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, ter-alcoxycarbonilo de 4 a 7 átomos de carbono, tal como ter-butoxycarbonilo, la remoción preferiblemente se presenta en presencia de un ácido o muy preferiblemente de una base, tal como un hidroxilo de metal o preferiblemente un metal, de preferencia un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de potasio, en un solvente apropiado, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol o etanol, agua o una mezcla de los mismos, por ejemplo a temperaturas de 0°C a la temperatura de reflujo de la mezcla, por ejemplo de 30 a 60°C.

Como una alternativa de los pasos de reacción descritos anteriormente, el compuesto (I) -también crudo (I)- puede ser transformado en una síntesis de un solo recipiente al compuesto (IV) como la base libre (IVa), el cual se puede purificar a través

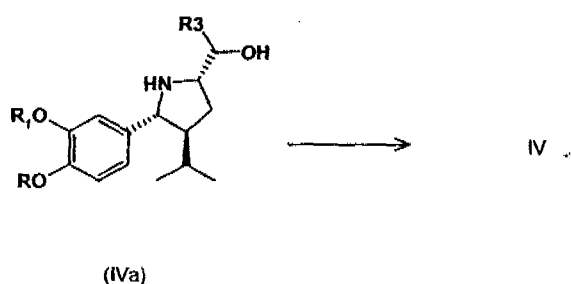
113

de extracción, sin aislamiento del compuesto intermediario de la fórmula (III), el compuesto (IVa) después puede ser cristalizado como una sal tal como el maleato u oxalato. Esto se prefiere ya que permite una purificación adicional. El compuesto (IVa) fácilmente ha transformado al compuesto (IV). La introducción del grupo protector en el nitrógeno es simple, selectiva y limpia.

10



15



20

En esta secuencia, un grupo protector R_2 y PG preferiblemente se pueden remover a través de hidrólisis, y muy preferiblemente, por ejemplo, ter-alcoxicarbonilo de 4 a 7 átomos de carbono tal como ter-butoxicarbonilo. La remoción preferiblemente se presenta en presencia de una base, o muy preferiblemente de un ácido bajo condiciones bien conocidas en la técnica, tal como utilizar un ácido inorgánico, de preferencia como una solución acuosa o alcohólica del mismo, tal como HCl,

25

114
~~113~~

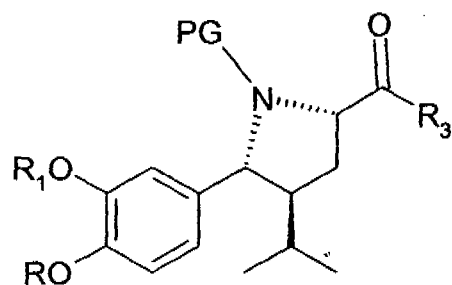
ácido trifluoracético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metan sulfónico, etc., en un solvente apropiado, tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, ésteres como acetato de etilo o acetato de isopropilo, o éteres como THF o TBME, agua o una mezcla de los mismos, por ejemplo a temperaturas de 0°C a temperaturas de reflujo de la mezcla, por ejemplo de 50 a 100°C.

Si se desea una cristalización del compuesto (IVa) esta se puede realizar a través de técnicas de cristalización típicas y agregando el ácido deseado tal como ácido maleico, o ácido oxálico, preferiblemente ácido maleico.

La protección del grupo amino pirrolidina, se efectúa a través de métodos conocidos en la técnica tales como aquellos descritos más adelante en los ejemplos o como se presenta en los libros de texto citados. Preferiblemente se introduce un grupo boc en el nitrógeno utilizando, por ejemplo, bicarbonato de di-ter-butilo bajo condiciones estándares.

Después, un compuesto de la fórmula IV se puede utilizar en un número de formas en la síntesis de inhibidores de renina tales como alisciren.

En una primera modalidad adicional de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende oxidar un compuesto de la fórmula IV, especialmente sintetizado como en los pasos precedentes, a un compuesto oxo de la fórmula V,

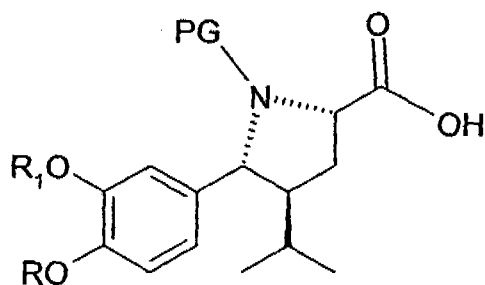
115
~~114~~

(V)

5 en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III anterior, o una sal del mismo. Este procedimiento como tal, así como un compuesto de la fórmula V, o una sal del mismo, también
10 forman modalidades de la invención.

La reacción especialmente se presenta bajo condiciones de costumbre que permiten la oxidación de un grupo hidroxilo a un grupo oxo y emplean reactivos de oxidación de costumbre (oxidantes).

15 En el caso (preferido) en donde R₃ en un compuesto de la fórmula IV es hidrógeno, esta reacción puede hacer uso de tales oxidantes que permiten la obtención directa de un compuesto en la fórmula IV de un aldehído correspondiente de la fórmula V, o una sal del mismo, o puede ser conducida oxidando primero a un
20 compuesto carboxilo de la fórmula XVI:



(XVI)

25

716
115

en donde R, R₁, y PG son como se definieron anteriormente para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo, que después se puede reducir con agentes de reducción a un aldehído de la fórmula III, en donde R₃ es hidrógeno y en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III anterior, o una sal del mismo. Estos pasos de procedimiento como tales, así como un compuesto de la fórmula XVI o una sal del mismo, y un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, también forman modalidades de la invención. La reacción directa a un aldehído de la fórmula V, por ejemplo, puede presentarse en presencia de un oxidante que permite la oxidación de un alcohol a un aldehído sin formación indebida del ácido de la fórmula XVI, por ejemplo, bajo condiciones de Oppenauer (por ejemplo, utilizando ciclohexanona, aldehído cinámico o anisalaldehído como oxidante en presencia de un alcoholato de aluminio, tal como ter-butoxialcoholato de aluminio), preferiblemente con ácido crómico, dicromato/ácido sulfúrico, tal como ter-butoxialcoholato de aluminio) preferiblemente conocido crómico, dicromato/ácido sulfúrico, piridinio-clorocromato, dicromato de piridinio, ácido nítrico, dióxido de manganeso o dióxido de selenio, o a través de deshidrogenación catalítica, o muy preferiblemente utilizando oxidantes útiles bajo condiciones de reacción moderada, tales como oxidación TEMPO (TEMPO = 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-nitroxilo) con blanqueador, por ejemplo, clorito de sodio o hipoclorito de calcio, preferiblemente en presencia de una sal de

117
X/S

bromuro, por ejemplo, bromuro de potasio en un solvente apropiado tal como cloruro de metileno y/o agua, o con diacetoxiyodobenceno en un solvente apropiado, por ejemplo, cloruro de metileno, a temperaturas de, por ejemplo, 0 a 50°C;

5 bajo condiciones de Swern, por ejemplo utilizando sulfóxido de dimetilo en presencia de cloruro de oxalilo, por ejemplo, a temperaturas reducidas tales como de -90 a 0°C, de preferencia en una base de nitrógeno terciario, tal como trietilamina o disopropiletilamina; bajo condiciones de Corey-Kim, por ejemplo

10 utilizando sulfuro de dimetilo en presencia de N-cloro-succinimida; condiciones de Moffat-Pfitzner, por ejemplo, oxidación con sulfóxido de dimetilo en presencia de dicitclohexilcarbodiimida; oxidación de Dess-Martin en presencia de

15 Dess-Martin-periodinan(1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodozol-2(1H)-ona) en un solvente apropiado, tal como cloruro de metileno, por ejemplo, temperaturas de 0 a 50°C; o utilizando el complejo SO₃/piridina en sulfóxido de dimetilo en ausencia o presencia de un solvente apropiado tal como cloruro de metileno a temperaturas de por ejemplo -30 a 30°C; o con

20 preferencia más baja utilizando deshidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de óxido de plata, cobre, cobre-cromo, u óxido de zinc. Cuando se requiera, la estequiometría de los oxidantes se selecciona apropiadamente para evitar la sobre oxidación.

25 La oxidación de un compuesto de la fórmula IV (o también

168

un compuesto aldehído de la fórmula V obtenido preferiblemente como se describió antes) a un compuesto de la fórmula XVI, por ejemplo, puede presentarse con el reactivo de Jones (CrO_3 en ácido sulfúrico acuoso/acetona), con dióxido de manganeso, con dicromato de piridinio o especialmente bajo condiciones de oxidación Inc. , por ejemplo a través de la oxidación con clorito de sodio o hipoclorito de calcio en presencia de un ácido débil, preferiblemente un fosfato de di-ácido de metal alcalino, por ejemplo, fosfato bi-ácido de sodio, en un solvente apropiado o mezcla de solvente, por ejemplo, un alcohol tal como ter-butanol, 2-metil-2-buteno y/o agua, a temperaturas de, por ejemplo, 0 a 50°C . La reducción de un compuesto ácido de la fórmula XVI entonces se puede presentar utilizando agentes de reducción que permiten la reducción selectiva a un aldehído de la fórmula V, en donde R_3 es hidrógeno y en donde R , R_1 , R_2 y PG son como se definieron bajo la fórmula III. Los agentes de reducción, por ejemplo, se pueden seleccionar de hidruros de complejo apropiados, tales como, y el compuesto de la fórmula XVI también puede ser utilizado en la forma con un grupo carboxilo activado, por ejemplo, como halogenuro de ácido, éster activo, anhídrido (por ejemplo, mixto) o a través de activación *in situ*, por ejemplo, en una forma activa o a través de una activación como se describe más adelante para el acoplamiento de un compuesto de la fórmula XVI y un compuesto de la fórmula VI. Por ejemplo, en el caso de un cloruro ácido de un compuesto de la fórmula XVI, la

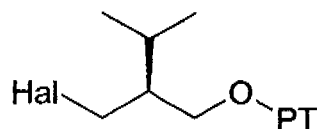
7/19
~~110~~

reducción de un aldehído en la fórmula V se puede presentar con $\text{LiAlH}(\text{ter-butoxi})_3$ (hidruro de litio-tri(ter-butoxi)aluminio) en un solvente apropiado, por ejemplo, se puede utilizar éter 2-metoxietílico (diglima), o borohidruro de sodio o sus complejos.

5 Alternativamente, la reducción puede presentarse a través de hidrogenación en presencia de catalizadores de hidrogenación parcialmente envenenados, por ejemplo, bajo condiciones de reacción de Rosenmund utilizando paladio/sulfato de bario e hidrógeno en un solvente apropiado, tal como agua, un alcohol, tal como metanol o etanol, dioxano, acetato de acetilo o mezcla
10 de dos o más de estos solventes a temperaturas de costumbre por ejemplo de 0 a 80°C.

En una modalidad adicional de esta primera modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de
15 renina, tal como alisciren, comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V como ya se definió siempre que R_3 sea hidrógeno, bajo condiciones de Grignard o tipo Grignard con un reactivo preparado a través de un compuesto de la fórmula VI:

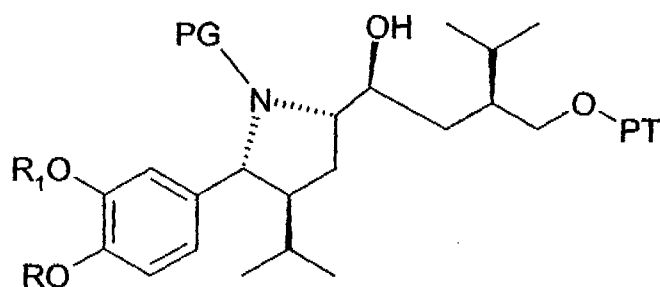
20



(VI)

25

en donde Hal es halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, y PT es un grupo hidroxilo-protector con un metal, para dar un compuesto de la fórmula VII,



(VII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron bajo la fórmula III y PT es un grupo hidroxilo-protector, de preferencia uno que pueda ser selectivamente removido sin la remoción del grupo protector PG, por ejemplo, 1-fenil alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como bencilo, o una sal del mismo. Este paso de procedimiento como tal, así como un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, también forman modalidades de la invención. La diestéroselectividad de esta reacción puede ser muy alta, por ejemplo, mayor que 99:1, es decir, el otro posible diastereoisómero es prácticamente no observado. Esto muestra una alta ventaja del uso del sistema de anillo de pirrolidina para esta conversión de esta manera también en la síntesis de inhibidores de renina, tales como alisciren.

La reacción de preferencia se presenta con un metal que reacciona con el compuesto de la fórmula VI para dar el compuesto metálico correspondiente, por ejemplo, el compuesto metálico litio, sodio, hierro, zinc, estaño, indio, manganeso, aluminio o cobre, o MnX , $(alquil)_3MnLi-$, o $-CeX_2$ en donde X es halógeno tal como Cl, I ó Br, muy preferiblemente Br; u otro

721
~~100~~

reactivo que se puede obtener con combinaciones de metal, tal como Mg/Fe, o aún más con ácidos Lewis tales como BF_3 ; complejo de éter dietílico o MgBr_2 , o similares, para dar un reactivo de tipo Grignard para la reacción de tipo Grignard, o con

5 magnesio proporcionando el reactivo de Grignard correspondiente con magnesio (Mg) como el metal para la reacción de Grignard, en un solvente apropiado, por ejemplo, un éter, tal como éter cíclico, por ejemplo, tetrahidrofurano, un éter alquílico, por ejemplo, éter dietílico, éter ter-butilmetílico, un hidrocarburo tal

10 como tolueno, o un hidrocarburo hidrogenado, por ejemplo cloruro de metileno, a temperaturas de, por ejemplo, en la escala de 0 a 70°C . Los reactivos de Grignard o de tipo Grignard o compuestos orgánicos de litio son preferidos, y los reactivos de Grignard o de tipo Grignard son particularmente preferidos.

15 El compuesto de la fórmula (VI) se puede preparar de acuerdo con métodos bien conocidos de acuerdo con los expertos en la técnica, ver por ejemplo, Houben-Weyl, Vol. 13/2a, página 53-526, la cual se incorpora aquí por referencia.

En una modalidad más de esta primera modalidad de la

20 invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende la desprotección de un compuesto de la fórmula VII como ya se definió a través de la remoción del grupo hidroxi-protector PT, por ejemplo, en el de un grupo protector que puede ser removido a través de

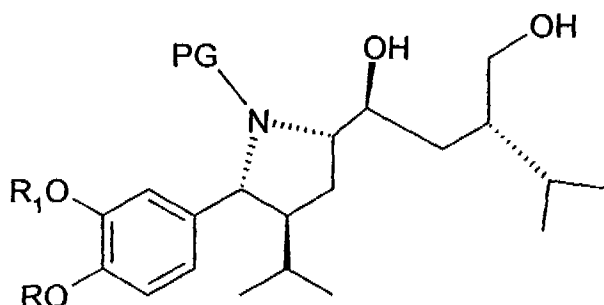
25 hidrogenación, tal como 1-fenil alquilo de 1 a 7 átomos de

123

carbono, por ejemplo bencilo, a través de hidrogenación catalítica para dar un compuesto de la fórmula VIII:

124

5



(VIII)

10

15

20

en donde R, R₁, y PG son como se definieron bajo la fórmula III anterior o una sal del mismo. Este paso de procedimiento como tal así como un procedimiento de la fórmula VIII o una sal del mismo, también forman modalidades de la invención. La desprotección se presenta bajo condiciones estándares, por ejemplo en el caso de la remoción del grupo de protección a través de hidrogenación con hidrogeno en presencia de un catalizador, tal como un catalizador de metal noble, por ejemplo, paladio, el cual puede estar presenta en un vehículo tal como carbón, en un solvente apropiado tal como alcohol, por ejemplo metanol o etanol o solventes no alcohólicos tales como (pero no se restringe a) tolueno o acetato de etilo, a temperaturas apropiadas, por ejemplo en la escala de 0 a 50°C.

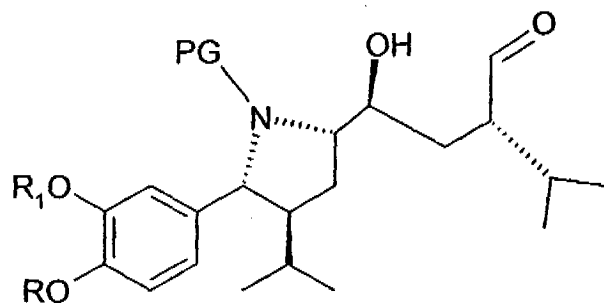
25

En una modalidad más de esta primera modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende oxidar un compuesto de la fórmula VIII en el grupo hidroxilo primario a un compuesto aldehído

123
122

de la fórmula IX:

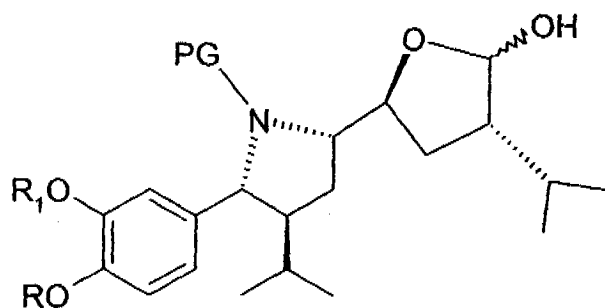
5



(IX)

en donde R , R_1 , y PG son como se definieron bajo la fórmula III anterior, o una sal del mismo, que después se cicliza espontáneamente para producir un lactol de la fórmula X,

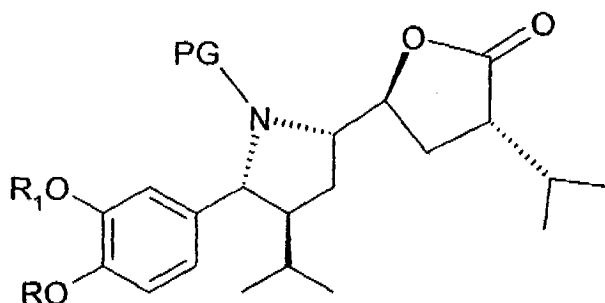
15



(X)

que, ya sea en la misma mezcla de reacción (*in situ*) o después del aislamiento y en paso de procedimiento separado, como tal también forma una modalidad de la invención, después se oxida a una lactona de la fórmula XI:

20



25

(XI)

1A

en donde en la fórmula X y XI R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III anterior. Esta secuencia de pasos de reacción de la reacción de un compuesto de la fórmula VIII a un compuesto de la fórmula XI como tal, así como un

5 compuesto de la fórmula IX o especialmente un compuesto de la fórmula X y/o XI, o sus sales, también forman modalidades de la invención. La oxidación de un compuesto de la fórmula VIII que da como resultado el lactol de la fórmula X, preferiblemente se presenta bajo las condiciones mencionadas como preferidas para

10 la oxidación de un compuesto de la fórmula IV a un aldehído de la fórmula V, por ejemplo, por ejemplo, con SO₃/piridina en presencia de sulfóxido de dimetilo en un solvente apropiado, tal como cloruro de metilo, preferiblemente en presencia de una base de nitrógeno terciario, tal como trietilamina, por ejemplo, a

15 temperaturas de -30 a 50°C. La oxidación subsecuente al compuesto de la fórmula XI puede presentarse bajo las mismas condiciones de reacción empleando un exceso de algunos de los reactivos mencionados anteriormente o se puede aislar y oxidarse separadamente con los reactivos adicionales, por ejemplo, aquellos mencionados antes, muy preferiblemente utilizando

20 TEMPO/diacetoxiyodo benceno.

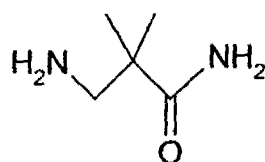
Alternativamente, también se puede oxidar en el alcohol primario sin efectuar al alcohol secundario al compuesto XI con el reactivo TPAP (perrutenato de tetra-N-propilamonio) por ejemplo,

25 de acuerdo con lit. ref., S. Ley et al. Síntesis, 639 (1994). Este

25

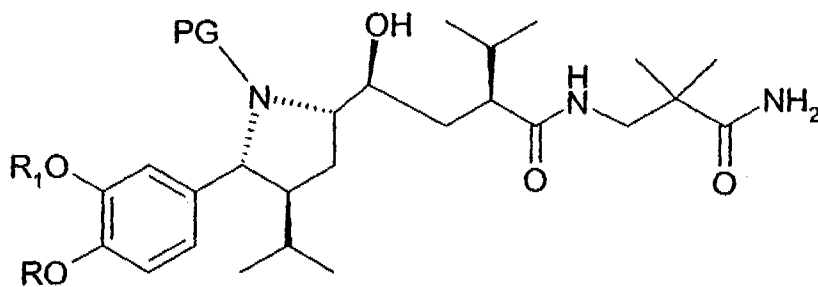
método es particularmente preferido.

En una modalidad más de tal primera modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI como ya se definió, o una sal del mismo, con una amina de la fórmula XII:



(XII)

(en donde el amido-nitrógeno también puede ser protegido si se desea y el grupo protector después puede ser removido en el compuesto protegido correspondiente de la fórmula XIII) o una sal del mismo, obteniendo un compuesto de la fórmula XIII,



(XIII)

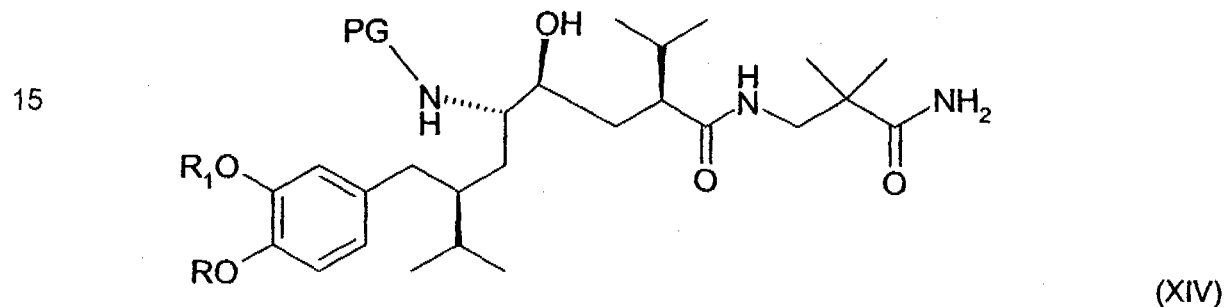
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para el compuesto de la fórmula III o una sal del mismo. Este paso del procedimiento como tal, así como un compuesto de la fórmula XIII, o una sal del mismo, también forman modalidades de la invención.

La reacción de preferencia se presenta bajo condiciones estándares para la formación de una amida a partir de una

126
125

lactona, por ejemplo en un solvente apropiado o mezcla de solventes, por ejemplo en un éter, tal como éter ter-butilmetílico, de preferencia de un catalizador bifuncional con un grupo ácido débil y un grupo básico débil, por ejemplo, 2-hidroxipiridina o prolina, en presencia de una base apropiada, por ejemplo, una base de nitrógeno terciario tal como trietilamina, a temperaturas apropiadas, por ejemplo en la escala de 0°C a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, por ejemplo, de 0 a 85°C.

En una modalidad más de la primera modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende abrir el anillo en un compuesto en la fórmula XIII a través de una abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica a un compuesto de la fórmula XIV:



20 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III o una sal del mismo. Este paso de reacción como tal también forma una modalidad de la invención.

La abertura de anillo reductiva preferiblemente se presenta bajo condiciones que emplean metales apropiados como reductores, por ejemplo, bajo condiciones comparables con

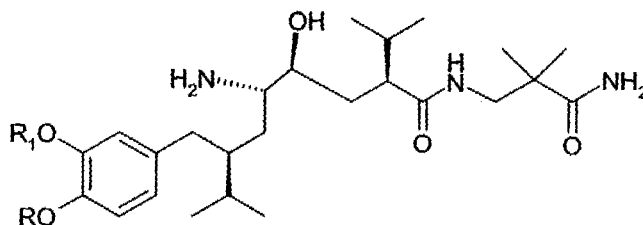
25

1727

aquellas de una reducción de Birch con metales alcalinos y amoniaco líquido, por ejemplo, con sodio o litio en presencia de amoniaco líquido (NH_3) en presencia o ausencia de un solvente adicional apropiado o mezcla de solventes, tal como un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano, y/o un alcohol, por ejemplo etanol a temperaturas inferiores por ejemplo de -90 a -20°C , por ejemplo aproximadamente -78°C . Son posibles métodos de reducciones alternativos, por ejemplo, reducción con calcio en ter-butanol, otros métodos de reducción con calcio, litio-di-ter-butilbifeniluro, magnesio en antraceno, o similares, los cuales no requieren del uso de amoniaco líquido y bajas temperaturas ($<-20^\circ\text{C}$).

Alternativamente, la abertura de anillos se puede efectuar a través de hidrogenación. Tales métodos son bien conocidos en la técnica y se describen en, por ejemplo, Houben-Weyl, Volumen 11/1, Stickstoffverbindungen II, páginas 968 – 971 o D. Tourwé, et al., Tetrahedron, 54, 1753 (1998).

En una modalidad más de la primera modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende desproteger un compuesto de la fórmula XIV para dar el compuesto correspondiente de la fórmula XV



(XV)

128

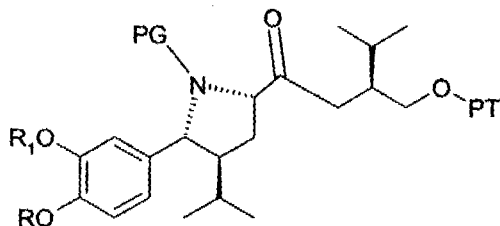
el cual es farmacéuticamente activo, en especial como un inhibidor de renina, en donde R y R₁ son como se definieron para un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo, y, si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV o una sal que se puede obtener en el compuesto libre de la fórmula XV o una sal diferente del mismo. Por ejemplo, PG es (lo cual se prefiere) un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como ter-butoxicarbonilo, la remoción puede presentarse bajo condiciones de costumbre, por ejemplo, en presencia de un ácido tal como un ácido hidrohálico, en un solvente apropiado tal como dioxano, por ejemplo a temperaturas de 0 a 50°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

Un aspecto especialmente importante de la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, que comprende abrir primero el anillo en un compuesto de la fórmula XIII como se describió anteriormente reduciéndolo en forma selectiva a un compuesto de la fórmula XIV como se describió anteriormente, o una sal del mismo, y después desprotegiendo un compuesto de la fórmula XIV para dar el compuesto correspondiente de la fórmula XV o una sal del mismo, y, si se desea, convertir un compuesto libre que se puede obtener de la fórmula XV a una sal o una sal obtenible en el compuesto libre de la fórmula XV o una sal diferente del mismo.

En una segunda modalidad adicional de acuerdo con la

729

invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVI (el cual se puede obtener como se describe anteriormente u oxidando un compuesto de la fórmula IV, en donde R_3 es hidrógeno, esta reacción puede hacer uso de tales oxidantes que conducen a un aldehído correspondiente de la fórmula V, o una sal del mismo, y después oxidando el aldehído de la fórmula V adicionalmente al ácido carbónico de la fórmula XVI, o una sal del mismo, por ejemplo a través de reacciones análogas a través de aquellas descritas anteriormente) como se describió antes, o una sal del mismo, (que se puede obtener preferiblemente como se describió antes, en donde la síntesis de un compuesto de la fórmula XVI es primer descrito), en donde R , R_1 , y PG son como se definieron anteriormente para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo, con un reactivo capaz de activar el grupo carboxilo, especialmente capaz de transformarlo a un halogenuro ácido, un anhídrido ácido mixto, una carbonil-imidazolidina o una "amida de Weinreb" y después que reaccione con un derivado metalo-orgánico de un compuesto de la fórmula VI como se definió anteriormente, en especial un derivado de zinc, litio o magnesio, a un compuesto de la fórmula XVII:



(XVII)

130

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III y PT es como se definió para un compuesto de la fórmula VI, o una sal del mismo. Este paso de procedimiento como tal, así como un compuesto de la fórmula XVII, o una sal del mismo, también forman modalidades de la invención.

119

La activación del grupo carboxilo en un compuesto de la fórmula XVI para formar un derivado reactivo del mismo, preferiblemente se presenta bajo condiciones de condensación de costumbre, en donde entre los posibles derivados reactivos de un ácido de la fórmula XVI, se prefieren los ésteres reactivos (tales como el hidroxibenzotriazol (HOBT), pentafluorofenilo, 4-nitrofenilo o éster N-hidroxisuccinimida), imidazolidina, una "amida de Weinreb", halogenuros ácidos (tales como el cloruro o bromuro ácido) o anhídridos reactivos (tales como anhídridos mixtos con ácidos alcanoicos inferiores o anhídrido simétricos). También se pueden formar in situ derivados de ácido carbónico reactivo. Esta reacción se realiza disolviendo los compuestos de la fórmula XVI en un solvente adecuado, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, N,N-deimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, cloruro de metileno, o una mezcla de dos o más de estos solventes, y a través de la adición de una base adecuada, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina (DIEA) o N-metilmorfolina y, si el derivado reactivo del ácido de la fórmula II se forma *in situ*, un agente de acoplamiento que forma un derivado reactivo preferido del ácido

131

carbónico de la fórmula XVI *in situ*, por ejemplo diciclohexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazol (DCC/HOBT); cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl); tetrafluoroborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TPTU); tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il)-N,N,N'-N'-tetrametilurorio (TBTU); hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio- (PyBOP), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol o/1-hidrox-7-azabenzotriazol (EDC/HOBT o EDC/HOAt) o HOAt solo, o con (1-cloro-2-metil-profenil)-dimetilamina. La mezcla de reacción de preferencia se agita a una temperatura de entre aproximadamente -20 y 50°C, en especialmente entre 0°C y 30°C, por ejemplo a temperatura ambiente. La reacción se realiza preferiblemente bajo un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno o argón.

La reacción subsecuente con un derivado metalo-orgánico de un compuesto de la fórmula VI, especialmente un derivado de zinc, litio o magnesio, o un derivado adicional de manganeso, aluminio o cobre, entonces preferiblemente se presenta bajo condiciones de costumbre, por ejemplo análogas a las condiciones de Grignard o de tipo Grignard mencionadas anteriormente para la reacción de un compuesto de la fórmula VI con un aldehído de la fórmula V.

En una modalidad más de tal segunda modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de

132

131

renina, tal como alisciren, comprende la reducción de un compuesto de la fórmula XVII bajo condiciones estereoselectivas y la desprotección del compuesto resultante bajo la remoción del grupo hidroxi-protector PT para dar un compuesto en la fórmula VIII como se describió anteriormente, o una sal del mismo.

La reducción bajo condiciones estereoselectivas preferiblemente se presenta en presencia de un reductor estereoselectivo, tal como $\text{LiAlH}(\text{O-ter-butilo})_3$, $\text{LiBH}(\text{sec-butilo})_3$ (Selectride®), selectrida de potasio, o borohidruro/oxaazaborolidina ((“catalizadores de CBS” originalmente basándose en el trabajo de Corey, Bakshi y Shibata, que se pueden sintetizar in situ a partir de un alcohol amino y borano), o a través de hidrogenación estereoselectiva, por ejemplo, en presencia de catalizadores tales como $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4((\text{S- o R-})\text{BINAP})\text{NEt}_3]$; las reacciones se presentan bajo condiciones de costumbre, por ejemplo, en solventes apropiados tales como tetrahidrofurano, metanol, etanol. O mezclas de dos o más de estos solventes, por ejemplo a temperaturas de -80 a 50°C (ver, por ejemplo, Rüeger et al., Tetrahedron Letters, 2000, 41, 10085).

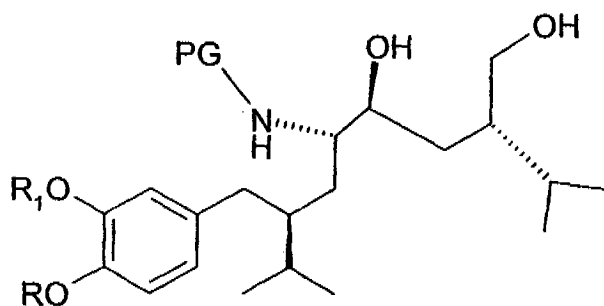
La desprotección después se presenta bajo condiciones estándares, por ejemplo, si PT es un grupo protector que puede ser removido a través de hidrogenación tal como 1-fenilalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo bencilo, a través de hidrogenación catalítica, por ejemplo bajo condiciones análogas a aquellas mencionadas anteriormente para la desprotección de un

133

compuesto en la fórmula VII.

Un compuesto de la fórmula VIII además puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula X, o una sal del mismo, como se mencionó anteriormente, el cual puede después hacerse reaccionar a través de los pasos de reacción mostrados anteriormente para producir un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo.

Alternativamente, un compuesto de la fórmula VIII como se definió antes, o una sal del mismo que se puede obtener o de preferencia que se obtiene ya sea de acuerdo con la primera o la segunda modalidad de la invención, además puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula XVIII



(XVIII)

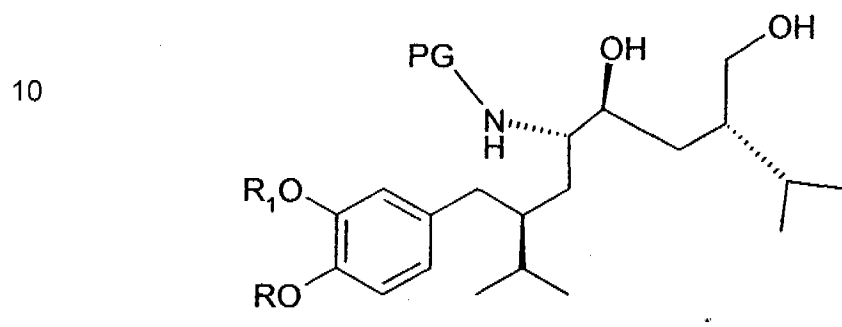
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo, a través de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica del anillo pirrolidina. Este paso de procedimiento como tal, así como un compuesto de la fórmula XVIII, o una sal del mismo, también forman una modalidad de la invención. La abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica preferiblemente se presenta bajo condiciones como aquellas

134

mencionadas anteriormente para la abertura de anillo en un compuesto de la fórmula XIV.

~~133~~

Alternativamente, un compuesto de la fórmula VII como se definió anteriormente, o una sal del mismo que se puede obtener de preferencia que se obtiene ya sea de acuerdo con la primera o la segunda modalidad de la invención, además puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula XVIII directamente sin un paso de desprotección separado:



15 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo, a través de abertura de anillo reactiva o hidrogenolítica del anillo pirrolidina. Este paso de procedimiento como tal, así como un compuesto de la fórmula XVIII, o una sal del mismo, también forman una modalidad de la invención. La abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica preferiblemente se presenta bajo condiciones como aquellas mencionadas anteriormente para la abertura de anillo en la fórmula XIV. Este método es particularmente preferido cuando PT es un grupo protector que se puede remover bajo condiciones de

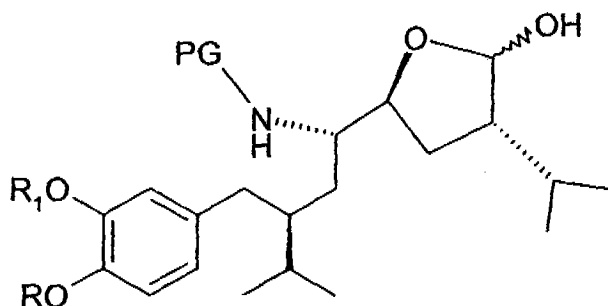
20

25 la abertura reductiva, en particular si PT es fenil-alquilo de 1 a 7

135

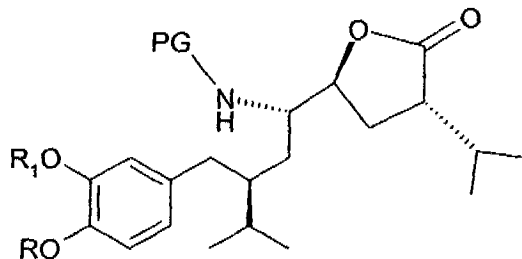
átomos de carbono, tal como bencilo.

Un compuesto de la fórmula XVIII después puede ser oxidado en una modalidad adicional de la primera o segunda modalidad de la invención, en un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren (comparablemente como un compuesto de la fórmula VIII con anillo de pirrolidina abierto análogo a un compuesto de la fórmula IX preferiblemente bajo condiciones como las descritas para esa reacción) a un lactol de la fórmula XIX:



(XIX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo (en donde tanto esta reacción así como un compuesto de la fórmula XIX o una sal del mismo, son también modalidades de la presente invención), los cuales, ya sea en la misma mezcla de reacción (*in situ*) o después de aislamiento, se aísla después a una lactona de la fórmula XX:



(XX)

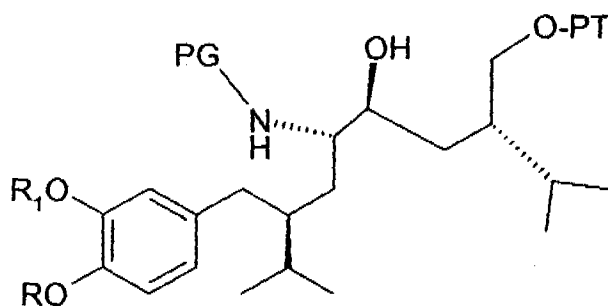
136

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo (en donde esta reacción como tal también es una modalidad de la presente invención), la reacción preferiblemente se presenta bajo condiciones análogas a aquellas descritas antes para la oxidación de un compuesto de la fórmula X a un compuesto de la fórmula XI. Una lactona de la fórmula XX o una sal de la misma, también se puede obtener directamente a partir de un compuesto de la fórmula XVIII. En este caso, la reacción también de preferencia se presenta bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la oxidación de un compuesto de la fórmula X a un compuesto de la fórmula XI. Una lactona de la fórmula XX, a una sal del mismo, también es una nueva modalidad preferida de acuerdo con la invención.

Un compuesto de la fórmula XX entonces puede, en una modalidad adicional de la primera y segunda modalidades de la invención en un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, reaccionar con un compuesto de la fórmula XII definido anteriormente (si está en forma protegida con subsecuente desprotección de la amina-nitrógeno), de preferencia bajo condiciones de reacción análogas como se describe aquí, a un compuesto de la fórmula XIV como se describió anteriormente, o una sal del mismo (en donde esta reacción como tal también es una modalidad de la invención). Este último después puede ser desprotegido como se describió anteriormente para dar el

137
126
producto final de la fórmula XV descrita anteriormente o una sal del mismo.

En una tercera modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII o una
5 sal del mismo como se definió anteriormente (que se puede obtener de acuerdo con la primera o segunda modalidad de la invención) a través de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica a un compuesto de la fórmula XXI:



(XXI)

15 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III y PT es un grupo hidroxiprotector, o una sal del mismo (en donde este paso de reacción como tal, así como un compuesto de la fórmula XXI, o una sal del mismo, especialmente
20 PG = benciloxycarbonilo y PT es bencilo o en donde PG es hidrógeno y PT es bencilo, también forman modalidades de la invención. La abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica preferiblemente se presenta bajo condiciones como aquellas mencionadas anteriormente para la abertura de anillo en un
25 compuesto de la fórmula XIV. Un compuesto de la fórmula XXI o

138

una sal del mismo, después se puede hacer reaccionar en analogía a un compuesto de la fórmula VIII anterior a través de la remoción del grupo protector para dar un compuesto de la fórmula XVIII anterior como se describió anteriormente, o una sal del mismo que después se puede transformar adicionalmente por ejemplo, a través de los compuestos XIX y XX y XIV y de preferencia bajo condiciones de reacción análogas, o en cada caso una sal del mismo, a un compuesto de la fórmula XV como se definió anteriormente o una sal del mismo.

10 En una cuarta modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X o una sal del mismo, como se definió anteriormente, a través de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica a un compuesto de la fórmula XIX como se mostró anteriormente, o una sal del mismo, tal reacción como tal también es una modalidad de la invención. La abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica preferiblemente se presenta bajo condiciones como aquellas mencionadas anteriormente para la abertura de anillo en un compuesto de la fórmula XIV.

25 En una modalidad más de la cuarta modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende oxidar un compuesto de la fórmula XIX, o una sal del mismo, para dar un compuesto de

139

lactona de la fórmula XX o una sal del mismo, como se describió anteriormente (preferiblemente bajo condiciones de reacción análogas a aquellas para la oxidación de un compuesto de la fórmula XX a un compuesto de la fórmula XI como se dio
5 anteriormente), que, en una modalidad de esta cuarta modalidad de la invención, después se hace reacción con un compuesto de la fórmula XII o una sal del mismo como se describió anteriormente, de preferencia bajo condiciones de reacción a aquellas descritas para la reacción de un compuesto de la fórmula XI con un
10 compuesto de la fórmula XII, para dar un compuesto de la fórmula XIV como se describió anteriormente, o una sal del mismo, que después, en una modalidad adicional de esta cuarta modalidad de la invención, puede ser desprotegido a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, como se describe anteriormente,
15 de preferencia bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la desprotección de un compuesto de la fórmula XIV.

En una quinta modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren,
20 comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI como se describe anteriormente, o una sal del mismo, a través de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica para dar un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, como se describe anteriormente (en donde esta reacción como tal también
25 forma una modalidad de la invención). La abertura de anillo

140

reductiva o hidrogenolítica preferiblemente se presenta bajo condiciones como aquellas mencionadas anteriormente para la abertura de anillo en un compuesto de la fórmula XIV.

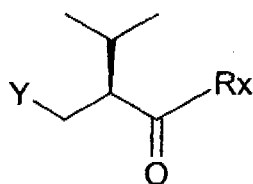
139

5 En una modalidad adicional de esta quinta modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula XII o una sal del mismo, como se describe anteriormente, de preferencia bajo condiciones de reacción análogas a aquellas mencionadas anteriormente para la reacción de un compuesto de la fórmula XI con un compuesto de la fórmula XII, para dar un compuesto de la fórmula XIV como se describió anteriormente, o una sal del mismo, que después, en 10 una modalidad adicional de esta quinta modalidad de la invención puede ser desprotegido a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, como se describe anteriormente, de preferencia bajo condiciones de reacción análogas a aquellas descritas anteriormente para desprotección de un compuesto de la fórmula 15 XIV.

20

 En una sexta modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V como se describe anteriormente, o una sal del mismo, en donde R_3 es 25 hidrógeno, con un compuesto de la fórmula XXII:

A1

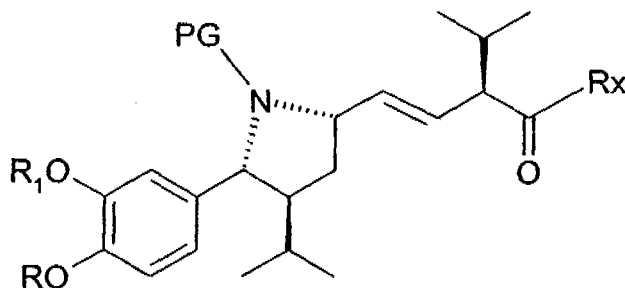


(XXII)

140

5 en donde Y es Ph_3P^+ o $(\text{AlkO})_2\text{P}(\text{O})$ en donde Alk es preferiblemente alquilo, por ejemplo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, (ambos de los cuales también pueden ser preparados *in situ*, respectivamente) y Rx es hidroxí, hidroxí protegido, amino o $\text{NH-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$, dando como resultado un compuesto de

10 la fórmula XXIII,



(XXIII)

15 en donde R, R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III y Rx es como se definió para un compuesto de la fórmula XXII; o una sal del mismo. Este paso de procedimiento como tal, así como un compuesto de la fórmula XXIII o una sal del

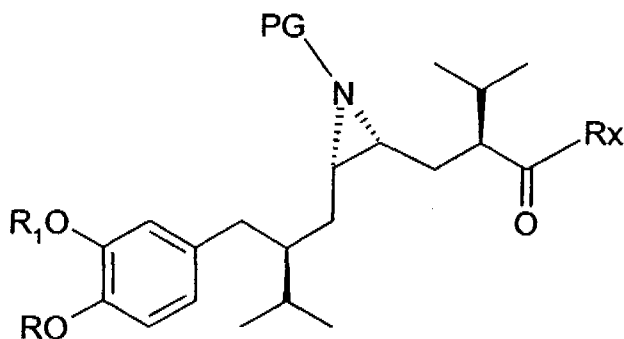
20 mismo, también forman modalidades de la invención. Aquí, la invención se presenta en presencia de una base adecuada por ejemplo, hidruro de sodio, litio butílico, litio hexílico, litio ciclohexílico o diisopropilamida de litio, en solventes apropiados,

25 tales como éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano, hidrocarburos,

142

por ejemplo, tolueno, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno o mezclas de dos o más de estos solventes, por ejemplo a temperaturas entre -78°C y 100°C .

En una modalidad más de esta sexta modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende oxidar un compuesto de la fórmula XXIII o una sal del mismo, bajo abertura reductiva o hidrogenolítica del anillo pirrolidina y la formación de un anillo aziridino en la fórmula XXIII para dar un compuesto de la fórmula XIV:



(XXIV)

en donde R , R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III y Rx es como se definió para un compuesto de la fórmula XXII; o una sal del mismo. Este paso de procedimiento como tal, así como un compuesto de la fórmula XXIV o una sal del mismo, también forman modalidades de la invención. La abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica preferiblemente se presenta bajo condiciones como aquellas mencionadas anteriormente para la abertura de anillo en un compuesto de la fórmula XIV.

En una modalidad adicional de esta sexta modalidad de la

143

invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XXIV o una sal del mismo, bajo abertura de anillo para dar un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, si Rx en el compuesto de la fórmula es OH (o si es hidroxiprotegido y el grupo hidroxiprotector primero es removido para dar OH). La reacción de abertura de anillo, por ejemplo, se puede presentar bajo condiciones ácidas o básicas, de preferencia en presencia de solventes apropiados, por ejemplo, alcoholes tales como etanol o metanol, éteres tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos, tales como tolueno, o hidrocarburos hidrogenados tales como cloruro de metilo, por ejemplo a temperaturas de entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción respectiva. Un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, entonces puede ser una modalidad preferida de la sexta modalidad de la invención, y puede ser convertido a un compuesto de la fórmula XIV como se describió anteriormente, o una sal del mismo, haciendo reaccionar con un compuesto de la fórmula XII como se definió anteriormente a un compuesto de la fórmula XIV como se definió anteriormente, de preferencia bajo condiciones de reacción análogas a aquellas mencionadas antes; que, en una modalidad preferida adicional de la sexta modalidad de la invención, después puede hacer desprotegido a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, de preferencia bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente

142

14A

para la desprotección a un compuesto de la fórmula XIV.

En una modalidad adicional de esta sexta modalidad de la invención, un procedimiento para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisciren, comprende oxidar un compuesto de la fórmula XXIV, o una sal del mismo, en donde Rx es NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, bajo condiciones de anillo (con condiciones preferiblemente análogas a aquellas descritas en el párrafo anterior) para dar un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo. Este último después puede en una modalidad adicional de esta versión de la sexta modalidad de la invención, ser desprotegido a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, de preferencia bajo condiciones análogas a aquellas descritas anteriormente para la desprotección de un compuesto de la fórmula XIV.

Todas estas diferentes rutas de síntesis muestran que con el compuesto de la fórmula III se ha encontrado un nuevo compuesto altamente importante, que es un intermediario central para un número de posibles rutas de síntesis especialmente para la síntesis de inhibidores de renina, tal como alisciren. Por lo tanto, este compuesto de la fórmula III, o una sal del mismo, así como su síntesis forman modalidades muy altamente preferidas de la invención.

A continuación se listan definiciones de varios términos utilizados para describir los intermediarios novedosos y los pasos de síntesis de la presente invención. Estas definiciones, ya sea

145

reemplazando una, más de una, o todas las expresiones generales o símbolos utilizados en la presente descripción y de esta manera produciendo diferentes modalidades preferidas de la invención, preferiblemente se aplican a los términos como se utilizan a través de la especificación, a menos que de otra manera se limite en casos específicos ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "inferior" o "de 1 a 7 átomos de carbono" define una porción con especialmente hasta e incluyendo a lo mucho 4 átomos de carbono, tal porción siendo ramificada (una o mas veces) o de cadena recta y unida a través de un carbono terminal o no terminal. Alquilo inferior o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, es n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo o preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente como metilo, etilo, n-propilo, sec-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo.

Halo o halógeno preferiblemente es fluoro, cloro, bromo o yodo, muy preferiblemente, fluoro, cloro o bromo; cuando se menciona halógeno, este puede significar que uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, hasta tres) están presentes, por ejemplo en halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

Alquilo preferiblemente tiene hasta 20 átomos de carbono y muy preferiblemente es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. Alquilos de cadena recta o ramificada (una o, si se desea y es

146

posible, más veces). Muy preferiblemente es metilo.

Alcoxialquilo es alquilo (el cual de preferencia es como se definió) está sustituido en un carbono, preferiblemente en un carbono terminal (en una posición ω), con un grupo alquiloxi (= alcoxi) en donde alquilo es como se definió anteriormente, de preferencia alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono. Como alcoxialquilo, es especialmente preferido 3-metoxipropilo.

145

Pueden estar presentes grupos protectores (también bajo "Condiciones de Procedimiento Generales") y deben proteger los grupos funciones contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que por sí mismos se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, para remover, típicamente a través de solvólisis, reducción, fotólisis o también a través de actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o fácilmente puede establecer, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas aquí anteriormente y más adelante. De preferencia, si dos o más grupos protectores están presentes en un intermediario mencionado aquí, estos se seleccionan de manera que, si uno de los grupos necesita ser removido, esto puede ser realizado selectivamente, por ejemplo, utilizando dos o más grupos

147

protectores que se pueden desdoblar bajo diferentes condiciones, por ejemplo, una clase a través de hidrólisis moderada, la otra a través de hidrólisis bajo condiciones más duras, una clase a través de hidrólisis en presencia de un ácido, la otra a través de hidrólisis en presencia de una base, o una clase a través de desdoblamiento reductivo (por ejemplo, a través de hidrogenación catalítica), la otra a través de hidrólisis, o similares.

Como grupo hidroxilo-protector, cualquier grupo que sea apropiado para la protección reversible de grupos hidroxilo es posible, por ejemplo, aquellos mencionados en los libros de texto estándares bajo "Condiciones de Procedimiento Generales". Un grupo hidroxilo-protector, justo por mencionar algunos ejemplos, puede ser seleccionado a partir de un grupo que comprende (especialmente que consiste de) un grupo sililo-protector, especialmente diaril-alquilo inferior-sililo, tal como difenil-*ter*-butilsililo, o muy preferiblemente tri-alquil sililo inferior, tal como *ter*-butildimetilsililo o trimetilsililo; un grupo acilo, por ejemplo alcanilo inferior, tal como acetilo; benzoilo; alcóxicarbonilo inferior; tal como *ter*-butoxicarbonilo (Boc), o fenilalcóxicarbonilo inferior, tal como bencilóxicarbonilo; tetrahidropiranilo; 1-fenilalquilo inferior no sustituido o sustituido, tal como bencilo o *p*-metoxibencilo, y metroximetilo. Son especialmente preferidos Boc (selectivamente removible a través de hidrólisis) y bencilo (selectivamente removible a través de hidrogenación).

Como grupo amino-protector, cualquier grupo que sea

148

apropiado para la protección reversible de grupos hidroxí es posible, por ejemplo, aquellos mencionados en los libros de texto estándares bajo "Condiciones de Procedimiento Generales". Un grupo amino-protector puede, justo por mencionar algunos ejemplos, seleccionarse de un grupo que comprende (especialmente que consiste de) acilo (especialmente el residuo de un ácido carbónico orgánico unido a través de su grupo carbonilo o un ácido sulfónico orgánico unido a través de su grupo sulfonilo), arilmetilo, mercapto eterificado, 2-acilo-alquenilo inferior-1, sililo o N-alquilpirrolidinilideno inferior. Los grupos amino-protectores preferidos son alcóxicarbonilo inferior, *ter*-butoxicarbonilo (Boc), fenilalcóxicarbonilo inferior, tal como bencilóxicarbonilo, fluorenil alcóxicarbonilo inferior, tal como fluorenilmetóxicarbonilo, 2-alcanoilo inferior-alquenilo inferior-1-2 y alcóxicarbonilo inferior-alquenilo inferior-1-2, se da mayor preferencia a iso-butirilo, benzoilo, fenoxiacetilo, 4-*ter*-butilfenoxiacetilo, N,N-dimetilformamidinilo, N-metilpirrolidin-2-ilideno o especialmente *ter*-butoxicarbonilo.

Un grupo X distinto a hidroxí o hidrógeno preferiblemente es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, o la porción aciloxi derivada de un ácido sulfónico orgánico, tal como un alcansulfoniloxi, especialmente alcansulfoniloxi de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metansulfoniloxi, haloalcansulfoniloxi, especialmente haloalcansulfoniloxi de 1 a 7 átomos de carbono, tal como trifluorometan-sulfoniloxi, o

149

arilsulfoniloxi sustituido o no sustituido, tal como toluolsulfoniloxi (tosiloxi).

El arilo no sustituido o sustituido es preferiblemente una porción arilo mono- o policíclica, especialmente monocíclica, 5 bicíclica o tricíclica con de 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenilo (muy preferido), naftilo (muy preferido) indenilo, fluorenilo, acenaptilenilo, fenilenilo o fenantrilo, y está no sustituido o sustituido por una o más, especialmente una a tres porciones, preferiblemente seleccionadas del grupo que 10 consiste de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 7 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tales como trifluorometilo, halógeno, especialmente fluoro, cloro, bromo o yodo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono feniloxi, naftiloxi, fenil- o 15 naftil-alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxi de 1 a 7 átomos de carbono, fenil- o naftil-alcanoiloxi de 1 a 7 átomos de carbono, amino, mono- o di(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, naftilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, naftilalquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoil de 1 a 7 átomos de 20 carbono y/o fenil- o naftil-alcanoil de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, carboxi, alcóxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenóxicarbonilo, naftilóxicarbonilo, fenil-alquiloóxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, naftil-alcóxicarbonilo de 1 a 7 átomos de carbono, carbomoilo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos 25 de carbono, fenilo, naftilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de

150

149

carbono, y/o naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-aminocarbonilo, ciano, sulfa, sulfamoilo, N-mono- o N,N-di- (alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, naftilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y/o naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-aminosulfonilo y nitro.

Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula XV o generalmente sales de cualquiera de los intermediarios mencionados aquí, en donde las sales no son excluidas por razones químicas, los expertos en la técnica fácilmente lo entenderán. Estas se pueden formar en donde grupos formadores de sal, tales como grupos básicos o ácidos, están presentes y pueden existir en una forma disociada, por lo menos parcialmente, por ejemplo en una escala de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o pueden ser aislados especialmente en forma sólida, especialmente en forma cristalina.

Tales sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula XV o cualquiera de los intermediarios mencionados aquí, con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo imino o amino), especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. 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, ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido

151

propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido benzoico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido N-ciclohexilfulfámico, ácido N-metilo, N-etilo o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos tales como ácido ascórbico.

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

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

Para propósitos de aislamiento o purificación de los compuestos de la fórmula XV o en general para cualquiera de los intermediarios mencionados aquí, es posible también utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o

152

percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres de la fórmula XV (cuando sea aplicable comprendido en preparaciones farmacéuticas), y, por lo tanto, estas se prefieren por lo menos en el caso de compuestos de la fórmula XV.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos e intermediarios en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden ser utilizadas como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o sus sales, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida" e "intermediarios" aquí anteriormente y después, especialmente a compuesto(s) de la fórmula XV, se debe entender que se hace también referencia a una o más sales de los mismos o una mezcla de un compuesto libre correspondiente, intermediario o material de partida y una o más sales del mismo, cada uno de los cuales pretende incluir también cualquier solvato, precursor metabólico, tal como éster o amida el compuesto de la fórmula XVI, o una sal de cualquiera de uno o más de estos, según sea apropiado y expediente y si no se menciona explícitamente de otra manera. También se incluyen diferentes formas de cristal que se pueden obtener.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, materiales de partida, intermediarios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, esto

153

pretende significar un compuesto (preferido) o más compuestos individuales, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos o similares, en donde el singular o el artículo indefinido ("un", "uno, una") se utiliza, no pretende excluir la forma plural, pero solamente de preferencia significa "uno".

Los materiales de partida son especialmente los compuestos de la fórmula I, VI, XII y/o XXI mencionados aquí, los intermediarios son especialmente compuestos de la fórmula III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXIII y/o XXIV.

La invención se refiere también a método para la síntesis de los materiales de partida (por ejemplo, de la fórmula I, VI, XII y/o XXI) y especialmente los intermediarios de la fórmula III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXIII y/o XXIV mencionados anteriormente a partir de sus precursores respectivos como se mencionó antes, incluyendo métodos con los pasos individuales de una secuencia que conduce a un compuesto de la fórmula XV, más de uno o todos los pasos de tal síntesis y/o sustancias farmacéuticamente activas, especialmente inhibidores de renina, muy preferiblemente alisciren, incluyendo métodos con los pasos individuales de una secuencia que conduce a un compuesto de la fórmula XV, más de uno o todos los pasos de tal síntesis y/o sustancias farmacéuticamente activas, y/o su uso en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, tales como inhibidores de renina, especialmente alisciren.

Condiciones Generales del Procedimiento

Lo siguiente, de acuerdo con el conocimiento de un experto en la técnica sobre posibles limitaciones en el caso de reacciones individuales, se aplica en general a todos los procedimientos mencionados aquí anteriormente y más adelante, mientras que las condiciones de reacción específicamente mencionadas antes o más adelante son preferidas.

En cualquiera de las reacciones mencionadas aquí anteriormente y después, se pueden utilizar grupos protectores cuando se ha apropiado o deseado, aún si no se menciona específicamente, para proteger los grupos funcionales que no pretenden tomar parte en una reacción dada, y que pueden ser introducidos y/o removidos a etapas apropiadas o deseadas. Las reacciones que comprenden el uso de grupos protectores por lo tanto, se incluyen según sea posible cada vez que las reacciones sin un mencionado específico de protección y/o desprotección se describen en esta especificación.

Dentro del alcance de esta descripción, solamente un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de la fórmula XV es designado como un "grupo protector", a menos que el contexto indique otra cosa. La protección de grupos funcionales a través de tales grupos protectores, los mismos grupos protectores, y las reacciones apropiadas para su introducción y remoción se describen en, por ejemplo, trabajos de referencia estándares, tales como J.F.W.

McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en T. W. Greene y P.G.M Wunts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editors: E. Gross y J.Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4a. edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jukubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, an Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlendhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que estos pueden ser removidos fácilmente (es decir, sin la ocurrencia de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo a través de solvólisis, reducción, fotólisis, o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, a través de desdoblamiento enzimático). Los grupos protectores diferentes pueden ser seleccionados de manera que puedan ser removidos selectivamente en diferentes pasos, mientras que otros grupos protectores permanecen intactos. Las alternativas correspondientes pueden ser seleccionadas fácilmente por el experto en la técnica a partir de aquellas dadas en los trabajos de referencia estándares mencionados anteriormente o la

156
155

descripción de los Ejemplos dados aquí.

Todos los pasos de procedimiento antes mencionados pueden ser realizados bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, preferiblemente aquellos mencionados en forma específica, en ausencia de, por costumbre, en presencia de solventes o diluyentes, preferiblemente solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados y disolverlos, en ausencia o presencia de catálisis, o agentes de condensación o neutralización, por ejemplo, cambiadores de iones, tales como cambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en la escala de temperatura de aproximadamente $-100^{\circ}C$ a aproximadamente $190^{\circ}C$, de preferencia de aproximadamente $-80^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo, de -80 a $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, de -20 a $40^{\circ}C$, o a temperatura de reflujo, abajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando es apropiado bajo presión y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

Los solventes a partir de los cuales esos solventes que son adecuados para cualquier reacción particular pueden ser seleccionados, incluyen aquellos mencionados específicamente, o, por ejemplo, agua, esteres, tales como alquilo inferior-alcanoatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres

157
156

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, tal como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetil acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos ácidos 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 estos, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procedimientos. Tales mezclas de solvente también se pueden utilizar en procesamiento, por ejemplo, a través de cromatografía o división. Cuando se requiera o se desee, se pueden utilizar solventes libres de agua o absolutos.

Cuando se requiere, el procesamiento de las mezclas de reacción, especialmente con el fin de aislar compuestos o intermediarios deseados, sigue procedimientos y pasos de costumbre, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste de, pero no se limita a extracción, neutralización, cristalización, cromatografía, evaporación, secado, filtración, centrifugación y similares.

La invención también se refiere a aquellas formas del

1580
167

procedimiento donde un compuesto que se puede obtener como intermediario en cualquier etapa del procedimiento, se utiliza como material de partida y los pasos de procedimiento restantes son realizados, o en donde un material de partida se pone bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo, en forma protegida en la forma de una sal, o un compuesto que se puede obtener a través de un procedimiento de acuerdo con la invención, se produce bajo las condiciones de procedimiento y se procesa adicionalmente in situ.

10 En el procedimiento de la presente invención, preferiblemente se utilizan esos materiales de partida que dan como resultado los compuestos de la fórmula XV, como se describió en forma preferida. Se da preferencia especial a las condiciones de reacción que son idénticas o análogas a aquellas mencionadas en los Ejemplos. La invención se refiere también a compuestos de

15 partida numerosos e intermediarios descritos aquí. Especialmente aquellos que conducen a los compuestos mencionados como se prefiere en la presente.

20 La invención en especial se refiere a cualquiera de los métodos descritos anteriormente y más adelante aquí que conducen a alisciren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

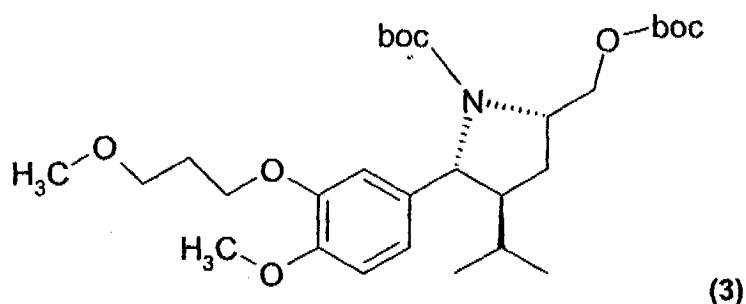
25 Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance, mientras que, por otro lado, representan modalidades preferidas de los pasos de reacción, intermediarios

y/o el procedimiento de fabricación de alisciren, o sus sales.

Cuando se mencione en los Ejemplos, "boc", representa ter-butoxicarbonilo.

5 Ejemplos:

1. Síntesis de éster ter-butílico de ácido (1S, 3S, 5S)-5-ter-butoxicarboniloximetil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, 3.



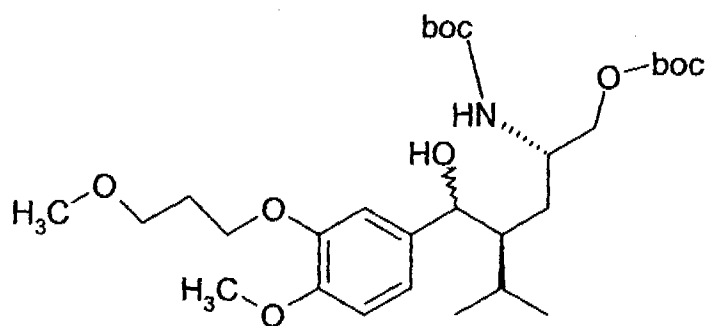
15 A Variante que emplea cloruro de tionilo: Una solución de 2.15g de éster (2S, 4S)-2-tertbutoxicarbonilamino-4-[4-metoxi-3-(4-metoxi-butil)-bencil]5-metil-hexílico de ácido carbónico, éster ter-butílico 1 en 30 ml de tolueno seco se trato con 1.07 g de piridina y 0.68 g de cloruro de tionilo se agregaron gota a gota a

20 temperatura ambiente. La mezcla se seco a temperatura ambiente durante 3 horas y se agregaron 0.22 g de etanol y 30 ml de agua. El sistema de dos fases se extrajo y la capa orgánica se removió y se lavó con 20 ml de una solución de sulfato ácido de sodio acuosa al 10%, seguido por 20 ml de una solución de bicarbonato

25 de sodio acuosa saturada. Finalmente, la fase orgánica se lava

160
~~159~~

dos veces con 20 ml de agua y el solvente se removió al vacío para dar un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de etano/acetato de etilo, proporciona, por ejemplo, 1.04 g de **3** como un aceite con un negativo $[\alpha]_D$ (medido: por ejemplo, -39.1) a $c=1$, CHCl_3 .



(1)

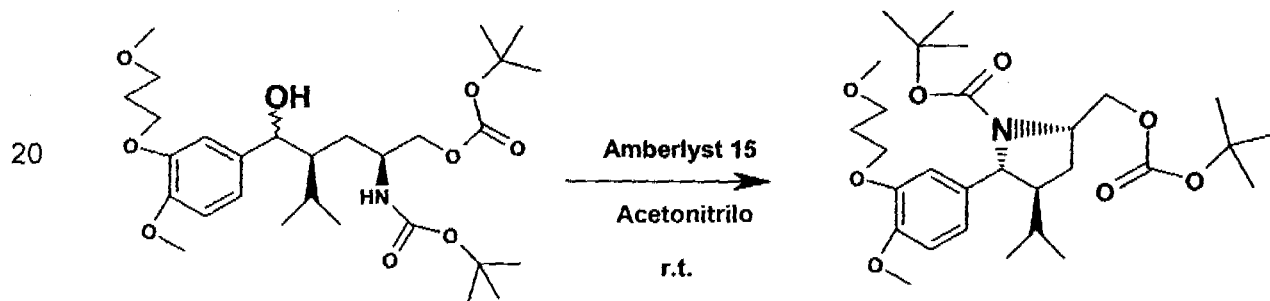
B Variante que emplea cloruro de metansulfonilo: Una solución de 1.98 g de éster ter-butílico de éster (2S, 4S)-2-tertbutoxicarbonilamino-4-[4-metoxi-3-(4-metoxi-butil)-bencil]5-metil-hexílico de ácido carbónico **1** en 20 ml de tolueno seco se trata con 0.044 g de dimetilaminopiridina y 0.55 g de trietilamina y se enfrió a 0°C . Se agregó gota a gota cloruro de metansulfonilo (0.43 g) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 horas. La mezcla se diluyó con 20 ml de agua y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con 20 ml de una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y finalmente la fase orgánica se lava dos veces con 20 ml de agua y el solvente se removió al vacío para dar un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de

161
~~160~~

etano/acetato de etilo, proporciona, por ejemplo, 1.64 g de **3** como un aceite. El producto muestra un negativo[a]_D (medido: por ejemplo, -39.1) a c=1, CHCl₃.

C Variante que emplea trifenilfosfina/yoduro: Una solución de éster ter-butilico de éster (2S, 4S)-2-tertbutoxicarbonilamino-4-[4-metoxi-3-(4-metoxi-butil)-bencil]5-metil-hexilo de 1.48 g de ácido carbónico **1** en 15 ml de tolueno/acetonitrilo seco (85/15) se trato con 0.58 g de imidazol a temperatura ambiente. Se agregó trifenilfosfina (1.14 g), seguido por la adición gota a gota de 1.11 g de yoduro en 15 ml de tolueno/acetonitrilo (85/15) en 15 minutos. La mezcla se reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se extinguió con 20 ml de una solución al 5% de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con 20 ml de salmuera. El solvente se removió bajo vacío y el aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice para dar, por ejemplo, 1.24 g de **3** como un aceite.

D Variante que emplea una resina de intercambio de ion



Masa Exacta = 555

Fórmula Molecular = C₂₉H₄₉NO₉

Masa Exacta = 537

Fórmula Molecular =

C₂₉H₄₇NO₈

152
167

Se disolvieron a temperatura ambiente 45.70 g de éster ter-butílico de éster (2S, 4S)-2-tertbutoxicarbonilamino-4-[4-metoxi-3-(4-metoxi-butil)-bencil]5-metil-hexílico de ácido carbónico 1 (HPLC 95.0% b.a., 78.1 mmoles), en 390 ml de acetonitrilo. A la solución se le agregaron 11.6 g (55,0 mequ) Amberlyst 15 (Fluka 06423, 4.7 mequ/g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, la filtración y evaporación de filtrado a 50°C y 50 mbarías proporcionó el residuo como un aceite incoloro transparente. Pureza HPLC 97.2% b.a.

10 El material de partida 1 puede ser preparado de acuerdo con el siguiente método:

Preparación del compuesto 1 a través de la reducción de la aril cetona correspondiente con LiBH_4 .

15 En un matraz de tres cuellos de 350 ml se disolvieron 34.5 g (62.3 mmoles) de bis-Boc-aril cetona en 400 ml de etanol y 3.5 ml de agua. A esta solución se agregó una solución de 40.7 g de LiBH_4 en 32 ml de THF a través de un embudo de goteo en 15 minutos a temperatura ambiente. El embudo de caída se enjuagó con 8 ml de THF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se agregó una cantidad adicional de 13.6 g de LiBH_4 en una mezcla de 10 ml de THF y un ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 2 horas, y después se enfrió a 0°C. La reacción se extinguió con 125 ml de ácido acético seguido por un procesamiento de extracción con 500 ml de agua y 500 ml de TBME. La fase

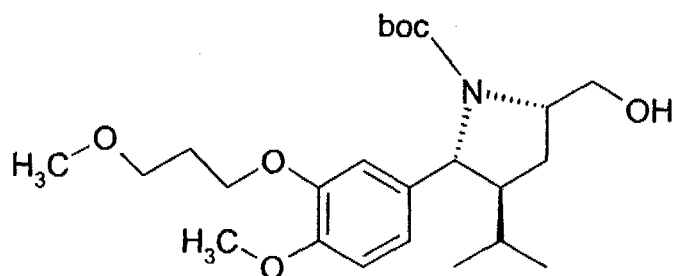
20

25

163
162

orgánica se secó a través de sulfato de sodio y se evaporó al vacío para dar un aceite muy viscoso que consiste de una mezcla de alcoholes bencílicos epiméricos en una relación de (8:1).

II. Síntesis de éster ter-butílico de ácido (2R, 2S, 5S)-5-hidroxi-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico 6:

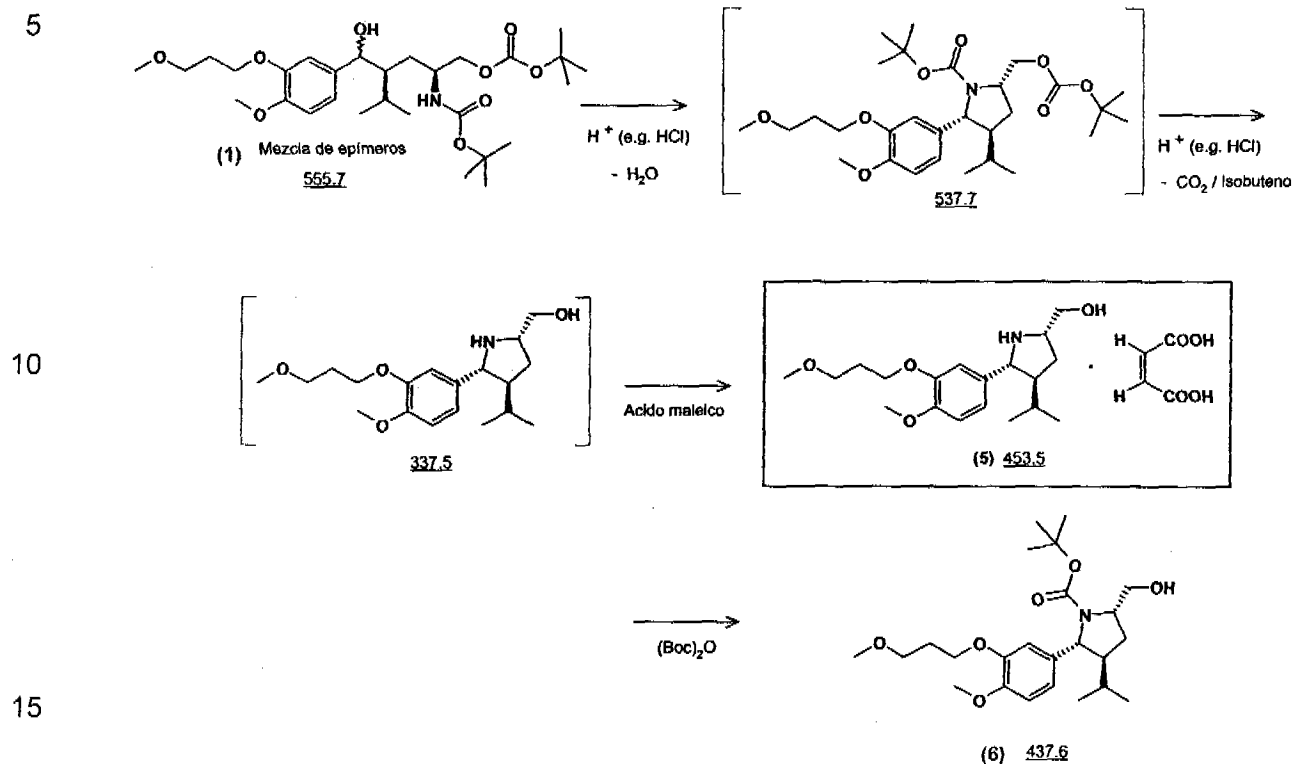


(6)

Una solución de 2.52 g de pirrolidina 3 en 2.5 ml de metanol se trataron con 3.87 g de carbonato de potasio, y la suspensión se calentó a 45°C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La reacción después se diluyó con 60 ml de éter ter-butílmético y 20 ml de agua y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con una carga adicional de 40 ml de éter ter-butílmético. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 20 ml de agua y el solvente se removió al vacío para dar el alcohol 6 como un aceite. Se encontró un negativo $[\alpha]_D$ a $c=1$, CHCl_3 . $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO/D}_2\text{O}$, 300K) 6.90-6.80(3H), 4.03-3.90(3H), 3.80(1H), 3.75(3H), 3.55-3.45(3H), 3.23(3H), 3.05(1H), 2.00-1.80(3H), 1.65(1H), 1.40(9H), 1.20(1H), 0.74(6H).

164
165

Ruta alternativa para éster ter-butílico de ácido (2R, 3S, 5S)-5-hidroximetil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico 6



Síntesis de ácido {(2S,4S,5R)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-il}-metanol (Z)-but-2-enodioico 1/ sal 6:

A una solución de 5.56 g de éster ter-butílico de éster (2S, 4S)-2-tertbutoxicarbonilamino-4-[4-metoxi-3-(4-metoxi-butil)-bencil]5-metil-hexílico de ácido carbónico (1) en 28 ml de etanol absoluto, se agregaron 2.5 ml de ácido clorhídrico acuoso al 37% (o una cantidad equivalente de ácido clorhídrico en etanol 2 M) a 0-5°C. Después de agitar durante 1 hora a 0-5°C, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a 78-80°C en 1 hora. La

20

25

164

agitación a temperatura de reflujo se continuó durante 2-4 horas, hasta completar la transformación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron 18 ml de agua. El solvente orgánico (etanol) se separó al vacío, y el concentrado acuoso restante se extrajo con 12 ml de acetato de isopropilo. La capa acuosa se separó y después de la adición de 30 ml de acetato de isopropilo, alrededor de 3.2 ml de una solución de hidróxido de sodio acuoso al 30% se agregó lentamente a 0-5°C bajo agitación vigorosa, hasta que se alcanzó un pH de 11-12. La capa orgánica se separó y se concentró a aproximadamente 25 ml del volumen residual (remoción azeotrópica de agua restante).

Una solución de 1.16 g de ácido maleico en 12 ml de isopropanol se agregó al concentrado del intermediario (5) como base libre, en acetato de isopropilo a 40°C. La cristalización de (5) maleato se inició sembrando a 40°C y se completó enfriando la suspensión a 0-5°C. La sal de maleato 1/1 cristalina (5) se recogió a través de filtración, se lavó con 16 ml de acetato de isopropilo/isopropanol 3/1 (v) y se secó al vacío. ¹H-NMR (d⁶-DMSO, 300K): 7.2 (1H), 6.9-7.1 (2H), 6.0 (2H), 5.3 (1H), 4.1-4.2 (1H), 3.9-4.1 (2H), 3.8 (1H), 3.6-3.7 (3H), 3.4-3.5 (2H), 3.3 (3H), 2.4-2.5 (1H), 1.9-2.0 (3H), 1.8-1.9 (1H), 1.6-1.7 (1H), 0.8-0.9 (3H), 0.7-0.8 (3H).

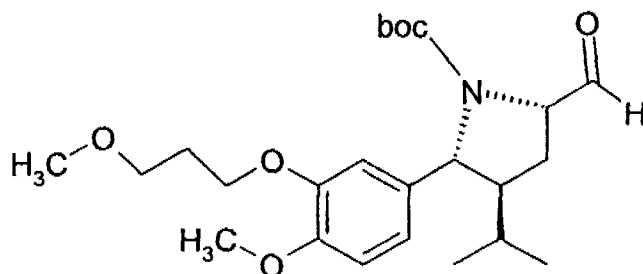
Síntesis de éster ter-butílico de ácido (2R,3S,5S)-5-hidroxitil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico (6):

166
~~165~~

Se disolvieron 2.27 g de la sal de 1/1 maleato (5) en una mezcla de 10 ml de cloruro de metileno y 8 ml de agua. Se agregaron 8 ml de una solución de hidróxido de sodio acuosa, 2.0 M a 0-5°C bajo agitación vigorosa. Después, se agregó en 10 minutos una solución de 1.14 g de bicarbonato de di-ter-butilo en 10 ml de cloruro de metileno. Después de 15 minutos a 0-5°C, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y además se agitó durante aproximadamente 0.5 horas.

La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio o a través de destilación azeotrópica y finalmente se evaporó al vacío. El crudo restante (6) -o un concentrado del producto en cloruro de metileno-, puede ser directamente procesado a (7) de acuerdo con el ejemplo de la patente más adelante.

III. Síntesis de éster ter-butílico de ácido (2R, 3S, 5S)-5-formil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico 7



(7)

Utilización del complejo SO₃/piridina: Una solución de 4.7 g del alcohol 6 en 58 ml de cloruro de metileno se trató con 33 ml de sulfóxido de dimetilo y se agregaron 5.67 g de trietilamina. La

167
~~166~~

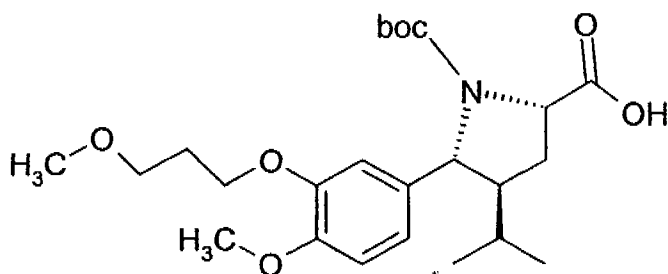
mezcla se enfrió a 0°C y se agregó una solución una solución de 6.84 g del complejo SO₃/piridina disuelto en 46 ml de sulfóxido de dimetilo, gota a gota en 20 minutos. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y se extinguió con 105 ml de agua y 105 ml de heptano. La capa orgánica se separó y se lavó con 25 ml de una solución de ácido de sodio acuosa al 10%. La fase orgánica después se lavó con 100 ml de agua seguido por 25 ml de una solución de carbonato ácido de sodio acuosa saturada. Finalmente, la fase orgánica se lavó con agua hasta que el pH de la solución acuosa fue de 7. El solvente después se removió para dar el aldehído 7 como un aceite. Un negativo [α]_D se encontró a c=1, CHCl₃. ¹H-NMR (d⁶-DMSO, 300K) 9.75(1H), 6.90-6.80(3H), 4.63-4.30(3H), 4.00(2H), 3.75(3H), 3.50(3H), 3.23(3H), 2.10-1.90(4H), 1.85(1H), 1.60(1H), 1.05(9H), 0.85(6H).

Alternativamente, a una solución de 1.1 g del alcohol 6 en 10 ml de diclorometano se agregaron 0.4 g de piridina, 1.1 g de diisopropiletilamina y 2.0 g de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se enfrió a -5°C y se agregaron 0.6 g del completo de trióxido de azufre-piridina en cuatro porciones durante un período de 2 horas. La reacción se extinguió a través de la adición de 2.5 ml de agua y se acidifico a través de 1 ml de ácido clorhídrico en 37%. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 2.5 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se removió al vacío, para dar, por ejemplo, 0.88 g del aldehído 7 como un aceite.

168
~~167~~

Utilización de TEMPO: Una mezcla de 0.96 g del alcohol 6, 0.044 g de carbonato ácido de sodio, 0.026 g de bromuro de potasio y 0.051 g de TEMPO en 3 ml de diclorometano y 1.2 ml de agua se enfrió a 5°C. A la mezcla se le agregaron gota a gota 0.13 g de una solución de hipoclorito de sodio al 10-13%, y la mezcla se agitó durante 5 horas entre 5°C y 20°C, antes de la adición de 0.57 g de sulfito de sodio. Las fases después se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con 5 ml de agua. La evaporación del solvente la vació, proporciona por ejemplo, 0.50 g del aldehído 7 como un aceite.

IV. Síntesis del éster ter-butílico de ácido (2R, 3S, 5S)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidina-1,2-carboxílico 15:



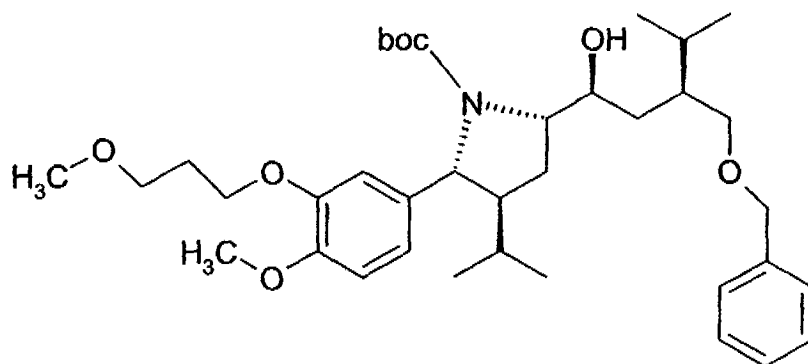
(15)

Una solución de 1.7 g del aldehído 7 en 15 ml de ter-butanol se trató con 3 ml de 2-metil-2-butano. Se agregó gota a gota una solución de 0.43 g de clorito de sodio y 1.73 g de fosfato diácido de sodio en 15 ml de agua. La mezcla de dos fases se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente y se agregaron 15 ml

169
~~168~~

de tolueno y 15 ml de agua. La capa orgánica se separó y se lavó con 20mL de agua. El solvente se removió al vacío para dar el ácido **15** como un aceite transparente, el cual se cristaliza lentamente. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 354K) 12.25(1H), 7.35(1H), 6.90(1H), 6.81(1H), 4.38(1H), 4.25(1H), 4.00(2H), 3.75(3H), 3.45(2H), 3.23(3H), 2.15-1.85(4H), 1.65(1H), 1.25(9H), 0.85(6H).

V. Síntesis de éster ter-butilico de ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-3-benzilometilo-1-hidroxi-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico **8**:



(8)

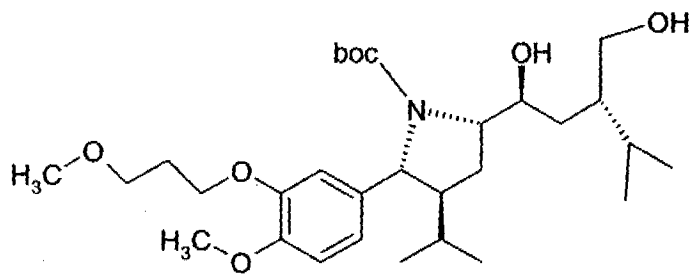
Una solución de 1.98 g del aldehído **7** en 15 ml de tetrahidrofurano se enfrió a 10°C y se trató con el reactivo de Grignard preparado tratando 1.23 g de ((S)-2-bromometil-3-metil-butoximetil)benceno con 0.12 g de magnesio en éter dietílico conteniendo 0.043 g de 1,2-dibromoetano a 45°C. La reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente, después se agregaron 20 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio al 25%, seguido por la adición de 20 ml de éter ter-butilmetílico. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con

170
~~169~~

20 ml de agua. La fase orgánica se concentró al vacío para dar el alcohol crudo 8 como un aceite. La purificación de gel de sílice se proporciona, por ejemplo 0.97 g del compuesto puro 8. Un negativo $[\alpha]_D$ se encuentra en $c=1$, CHCl_3 . $M^+ + H = 628$, $M^+ + H + Na = 650$.

Alternativamente, una solución de 27 g del aldehído 7 en 30 ml de tetrahidrofurano se agregó a una solución a temperatura ambiente del reactivo de Grignard preparada llevando reflujo 20 g de ((S)-2-clorometil-3-metil-butoximetil)benceno con 3.2 g de magnesio en 120 ml de tetrahidrofurano conteniendo 1.3 g de 1,2-dibromoetano por 4 horas. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se agregaron 10 ml de 100 ml de 2 N ácido sulfúrico. La mezcla se agitó hasta que se disolvió el exceso de magnesio, después las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 50 ml de una solución de cloruro de sodio al 12%. La fase orgánica se concentró al vacío para dar, por ejemplo 42.6 g del alcohol crudo 8 como un aceite.

VI. Síntesis de éster ter-butilico de ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-1-hidroximetil-3-hidroximetil-4-metilpentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico 9:



(9)

5

10



(9a)

20

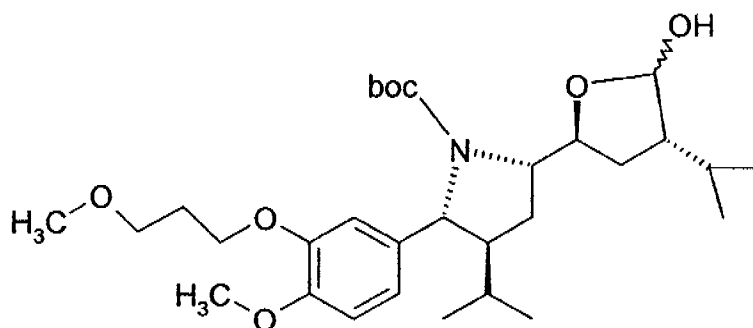
25

172
171

agregaron 25 ml de agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de regreso con 25 ml de tolueno, después las fases orgánicas combinadas se lavaron cuatro veces con 1:1 de agua-salmuera antes del secado sobre sulfato de sodio y evaporación al vacío. La purificación del producto oleoso crudo (0.86 g) sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-heptano proporciona, por ejemplo, 0.71 g de **9a** puro. ¹H-NMR (CDCl₃, 300K): 6.8 (2H), 6.7 (1H), 4.7 (1H), 4.1 (2H), 3.8 (3H), 3.5-3.7 (5H), 3.4-3.5 (1H), 3.4 (3H), 2.7-2.8 (1H), 2.4-2.5 (3H), 2.0-2.2 (2H), 1.5-1.8 (8H), 1.4 (9H), 0.8-0.9 (12H).

b) Una solución de 1.0 g de la pirrolidina **8** en 2.5 ml de tetrahidrofurano se agregó a una mezcla de 0.37 g de sodio en 5 ml de amoniaco y 2.5 ml de tetrahidrofurano a -50°C. La mezcla después se agitó durante 3 horas, se agregaron 2.56 g de cloruro de amonio y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. A la mezcla después se agregaron 40 ml de tolueno, 1.9 g de ácido acético y 25 ml de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de regreso con 25 ml de tolueno. Las fases orgánicas combinadas después se lavaron con 4 x 120 ml de 1:1 agua-salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se removió al vacío, proporcionando, por ejemplo 0.76 g del producto **9a** como un aceite.

VII. Síntesis de éster ter-butílico de ácido (2R, 3S, 5S)-5-((2S, 4S)-5-hidroxi-4-isopropil-tetrahidrofurano-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxipropoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico **10**:

173
172

(10)

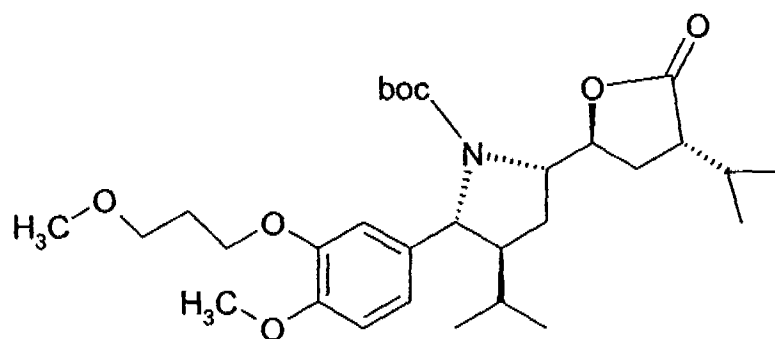
Variante que emplea SO₃/piridina: Una solución de 0.20 g del alcohol 9 en 5 ml de cloruro de metileno se trato con 3 ml de sulfóxido de dimetilo y 0.2 g de trietilamina a 0°C. Una solución de 0.24 g del complejo SO₃/piridina en 4 ml de sulfóxido de dimetilo se agregó gota a gota en 15 minutos a 0°C. La reacción se agitó durante 40 minutos a 0°C, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas más.

Se agregaron agua (10 ml) y heptano (15 ml), y la mezcla resultante se extrajo. La fase orgánica se lavó con 15 ml de una solución acuosa al 10% de sulfato sodio seguido por (15 ml) de agua y una solución de bicarbonato de sodio acuosa al 10%. La fase orgánica se removió al vacío para dar, por ejemplo 0.18 g del lactol 10 M⁺ + = 536.

VIII. Síntesis de éster ter-butílico de ácido (2R, 3S, 5S)-5-3-isopropil-5-((2S,4S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahidrofurano-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico 11:

774
173

5



(11)

10

15

20

Una solución de 0.16 g del alcohol **9** en 3 ml de cloruro de metilo se trató con 0.005 g de TEMPO seguido por la adición en porciones de 0.20 g de (diacetoxiyodo)benceno. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, después de ese tiempo solamente se pudo detectar el lactol **10**. Se agregaron 0.20 g de diacetoxiyodo benceno y la reacción se agitó durante 24 horas más a temperatura ambiente. Se agregaron una solución de tiosulfato de sodio acuosa (5 ml al 10%) y agua (5 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 10 ml de agua y el solvente se removió al vacío para dar un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó, por ejemplo 0.12 g de **11**. $[\alpha]_D = +28.3^\circ$ (1%, CHCl_3), p.f.: $70 - 71.5^\circ\text{C}$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300K): 6.6-6.8 (3H), 4.3-4.4 (2H) 4.0-4.1 (2H), 3.7-3.8 (4H), 3.5-3.6 (2H), 3.3 (3H), 2.5-2.6 (2H), 2.3-2.4 (1H), 2.0-2.2 (5H), 1.4-1.7 (4H), 1.4 (9H), 1.0 (3H), 0.9 (3H), 0.8 (6H).

25

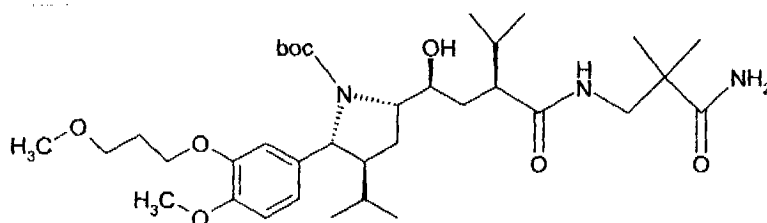
Alternativamente, se disolvieron 76 mg del lactol **10** en 2 ml de acetonitrilo y se agregaron 80 mg de tamiz molecular. A la suspensión se agregó una solución de 21 mg de N-óxido de N-metilmorfolina y 2.5 mg de TPAP (perrutenato de tetra-N-

175
179

propilamonio) en 1 ml de acetonitrilo. Después de 2 horas de
agitación a temperatura ambiente, la reacción se completó. El
solvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en acetato
de etilo y se filtro a través de una almohadilla corta de gel de
5 sílice. El filtrado se evaporó al vacío para dar 77 mg del
compuesto 11.

Alternativamente, a una solución de 0.68 g del alcohol 9a en
18 ml de acetonitrilo, conteniendo 0.7 g de tamices moleculares
en polvo de 4A, se agregaron 0.59 g de N-óxido de N-
10 metilmorfolina y 44 mg de perrutenato de tetrapropilamonio, y la
mezcla se agitó durante la noche. Después de la remoción del
solvente al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo, se
filtro a través del gel de sílice, se lavó con acetato de etilo, y el
solvente otra vez se removió al vacío. La purificación del
15 producto oleoso crudo (0.72 g) sobre gel de sílice, eluyendo con
acetato de etilo-heptano proporciona, por ejemplo 0.57 g de
lactona 11 pura.

19 IX. Síntesis de éster ter-butilico de ácido (2R, 3S, 5S)-5-[(1S,3S)-
3-(2-carbomoil-2-metil-propilcarbamoil)-1-hidroxi-4-metil-pentil]-3-
20 isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-
carboxílico 12:

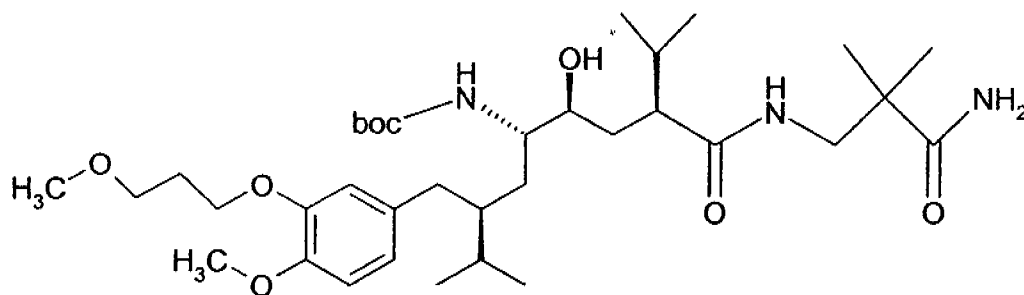


(12)

136
75

Una solución de 0.08 g de lactona **11**, 0.052 g de 3-amino-2,2-dimetilpropionamida y 0.014 g de 2-hidroxipiridina en 0.3 ml de éter ter-butílmético conteniendo 0.02 g de trietilamina, se agitó durante 18 horas a 83°C. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 2 ml de tolueno y se lavó con 2 ml de una solución de sulfato ácido de sodio al 10%. La fase orgánica se separó y se lavó con agua, y el solvente se removió al vacío para dar un aceite. Este aceite se suspendió en 5 ml de hexano y se agitó. El sólido se removió a través de filtración y el hexano se removió al vacío para dar, por ejemplo 0.06 g de la amida **12** como una espuma. $M^+ - H = 648$.

X. Síntesis de éster ter-butílico de ácido ((1S, 2S, 4S)-4-(2-carbamoil-2-metil-propicarbamoil)-2-hidroxi-1-{(S)-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-3-metilbutil}-5-metil-hexil-carbámico
13:



(13)

Una solución de 0.037 g de la amida **12** se disolvió en 1 ml de tetrahidrofurano y se enfrió a -78°C. Se agregó amoníaco líquido seguido por 0.0042 g de metal litio. La solución de color

azul fuerte se agitó por 2 horas a -78°C , y después se agregaron 0.35 g de etanol y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . Se agregaron (0.15 g) de cloruro de amonio y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La fase orgánica se dividió entre
5 agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y el solvente se removi6 al vacío. El residuo se agitó con heptano y se filtró. La remoción del heptano produce el compuesto **13** idéntico con una muestra auténtica. $M^+ + H = 652$.

10 XI. (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2-metilpropil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)bencil]-8-metilnonanamida)

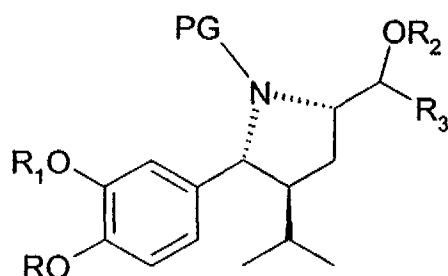
El producto **13** se disolvió en una mezcla de 4.0M de ácido clorhídrico en dioxano. La solución se agitó durante 24 horas a
15 temperatura ambiente y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. La suspensión se filtró y el solvente se removi6 al vacío para dar el producto como una espuma (para caracterización ver, por ejemplo, EP 0 678 503, Ejemplo 137).

A partir del compuesto libre o de la sal de clorhidrato
20 obtenible, por ejemplo, se puede preparar la sal de hemifumarato del compuesto del título, por ejemplo, se describe en Patente de E.U.A. 6,730,798, ejemplo J1 (que comprende mezclar con ácido fumárico, disolución en etanol, filtración, evaporación de la solución obtenida, volver a disolver el residuo en acetonitrilo,
25 inoculación con una pequeña cantidad de la sal de hemifumarato

179
~~178~~

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula III:



(iii)

en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

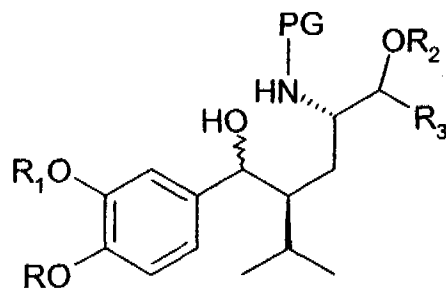
R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R₂ es hidrógeno o de preferencia un grupo hidroxilo-protector;

R₃ es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo; o una sal del mismo;

tal procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto en la fórmula I



(1)

180
179

en donde R, R₁, R₂, R₃ y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III, con un residuo capaz de transformar el hidroxilo en la fórmula I a X, en donde X es un grupo distinto a hidroxilo o hidrógeno, especialmente un grupo saliente, en especial un reactor seleccionado de ácido hidrohálico, un halogenuro de tionilo, PX*₃, POX*₃, PX*₅ o POX*₅ en donde X* es un halogenuro, una combinación de trifenilfosfina y halógeno, y un derivado activo de un ácido sulfónico orgánico.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en los compuestos de la fórmula III y los compuestos de la fórmula I:

R₁ es alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente 3-metoxipropilo;

R es alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi; y

R₃ es hidrógeno, mientras que las porciones restantes son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2.

3. Un compuesto de la fórmula III mostrada en la reivindicación 1, en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a C átomos de carbono, en especial metoxipropilo;

R₂ es hidrógeno o preferiblemente un grupo hidroxilo-protector;

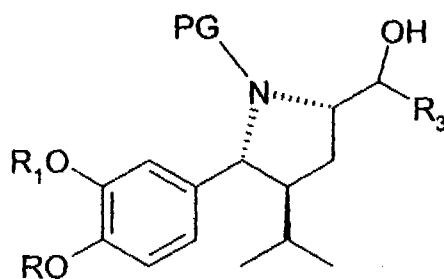
R₃ es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido; y

181
180

PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo; o una sal del mismo.

- 5 4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3 con el nombre éster ter-butílico de ácido (1S, 3S, 5S)-5-ter-butoxicarboniloximetil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

- 10 5. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula IV



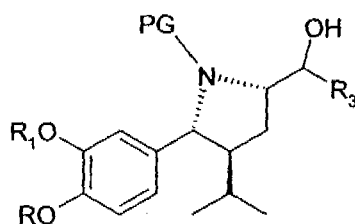
(IV)

15

en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende remover un grupo hidroxi-protector R₂ en el compuesto de la fórmula III o una

20

6. Un compuesto de la fórmula IV:



25

(IV)

182
~~181~~

en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;

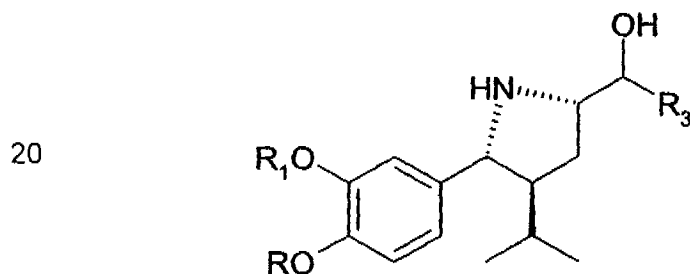
5 R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a C átomos de carbono, en especial metoxipropilo;

R₃ es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector, en especial uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo;
10 o una sal del mismo.

7. Un compuesto de la fórmula IV mostrada en la reivindicación 5 con el nombre éster ter-butílico de ácido (2S, 3S, 5S)-5-hidroxiometil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-
15 fenil]-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

8. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa:



(IVa)

en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

25 R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

10283

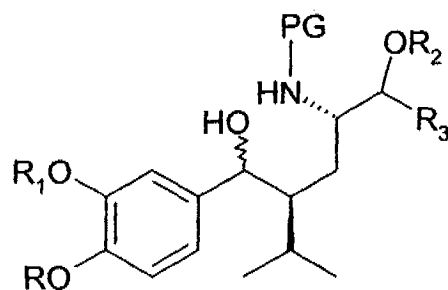
R_3 es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido; y

PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo;

5 o una sal del mismo;

tal procedimiento comprende remover un grupo protector R_2 y PG en un compuesto en la fórmula I, o una sal del mismo y formar el anillo pirrolidina,

10



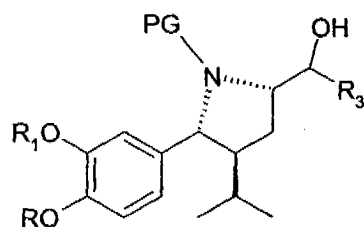
(I)

15

en donde R, R_1 , R_2 , y R_3 son como se definieron para un compuesto de la fórmula III y PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo.

20

9. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula IV:



(IV)

25

204
187

en donde

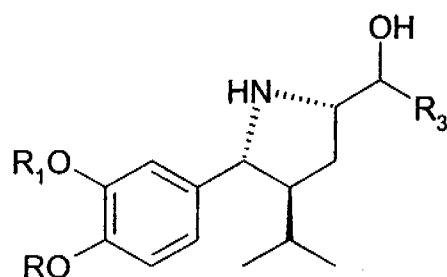
R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R₃ es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido; y

- 5 PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo o benciloxycarbonilo; o una sal del mismo;

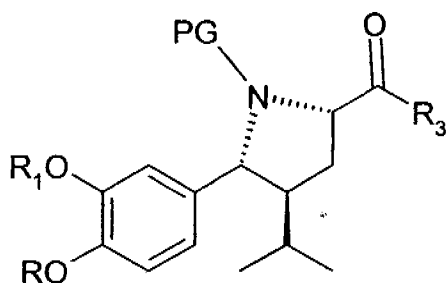
tal procedimiento comprende proteger la pirrolidina-
10 nitrógeno con un grupo protector PG en un compuesto en la fórmula (IVa), o una sal del mismo,



(IVa)

en donde R, R₁, R₂, y R₃ son como se definieron para un compuesto de la fórmula III.

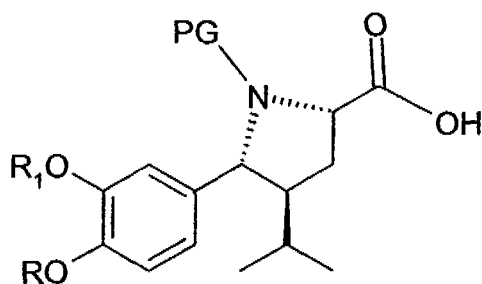
- 10 10. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto oxo de la fórmula V,



(V)

185
~~184~~

en donde R, R₁, R₃ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula IV, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 o 9; en caso en el que R₃ en el compuesto de la fórmula IV sea hidrógeno, la oxidación puede presentarse directamente en el compuesto oxo de la fórmula V u oxidando primero a un ácido de la fórmula XVI,



(XVI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron anteriormente para un compuesto de la fórmula V, o una sal del mismo, que después se reduce con un agente de reducción correspondiente de la fórmula V, en donde R₃ es hidrógeno y las otras porciones son como se mencionaron anteriormente.

11. Un compuesto de la fórmula XVI como se muestra en la reivindicación 8, en donde:

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a C átomos de carbono, en especial 3-

186
185

metoxipropilo;

PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcóxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo;

5 o una sal del mismo.

12. Un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 11 con el nombre de éster 1-ter-butílico de ácido (2S, 3S, 5S)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1,2-dicarboxílico, o una sal del mismo.

10 13. Un compuesto de la fórmula V como se muestra en la reivindicación 10, en donde:

R es hidrógeno, alquilo o alcóxialquilo, preferiblemente alcoxide 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;

15 R₁ es hidrógeno, alquilo o alcóxialquilo, alcoxide 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a C átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo;

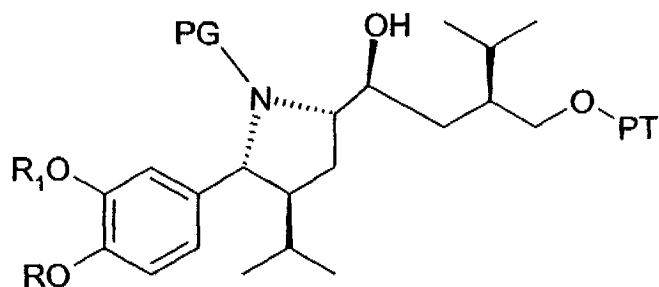
R₃ es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido; y

20 PG es un grupo amino-protector, en especial uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcóxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo;
o una sal del mismo.

25 14. Un compuesto de la fórmula V de acuerdo con la reivindicación 13, con el nombre éster ter-butílico de ácido (2S, 3S, 5S)-5-formil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

187
~~186~~

15. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VII,



(VII)

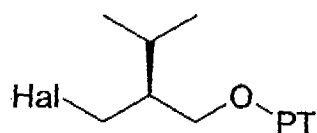
10 en donde R, R₁ y PG son como se definieron bajo la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo-protector, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V mostrada en la reivindicación 10, en donde:

15 R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferiblemente alcoxí de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxí de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a C átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo;

20 R₃ es hidrógeno; y

PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo; o una sal del mismo bajo condiciones de Grignard o condiciones de tipo Grignard con un reactivo preparado a través de un compuesto de la fórmula VI,

108
~~107~~

(VI)

en donde Hal es halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, y
 5 PT es un grupo hidroxilo-protector con un metal.

16. Un compuesto de la fórmula VII como se muestra en la
 reivindicación 15 en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferiblemente alcoxi de
 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;

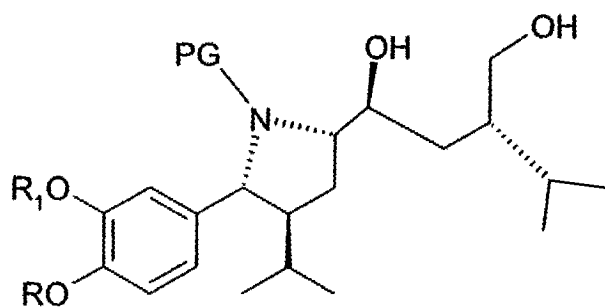
10 R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de
 carbono-alquilo de 1 a C átomos de carbono, en especial
 3-metoxipropilo;

R₃ es hidrógeno; y

15 PG es un grupo amino-protector, especialmente uno que se puede
 remover a través de hidrólisis, por ejemplo, alcóxicarbonilo
 inferior, tal como ter-butoxicarbonilo; o una sal del mismo.

17. Un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la
 reivindicación 16, con el nombre éster ter-butílico de ácido (2R,
 20 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-3-benciloximetil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-3-
 isopropil-2-[4-metoxi-3-(3 metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-
 carboxílico, o una sal del mismo.

18. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto
 25 de la fórmula VIII,

189
~~188~~
180

(VIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende desproteger un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 bajo la remoción del grupo hidroxi-protector PT.

19. Un compuesto de la fórmula VIII como se muestra en la reivindicación 18, o una sal del mismo, en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;

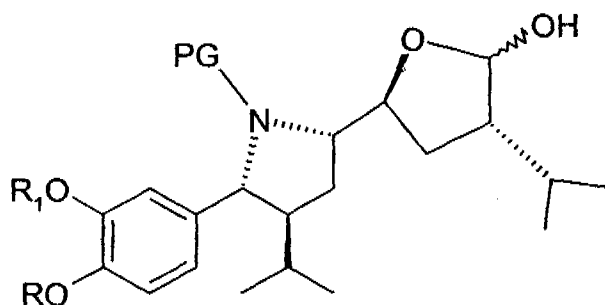
R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo; y

PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

20. Un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 19, con el nombre éster ter-butílico de ácido (2R, 3S, 5S)-5-((1S,3S)-1-hidroximetil-3-hidroximetil-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

190
~~100~~

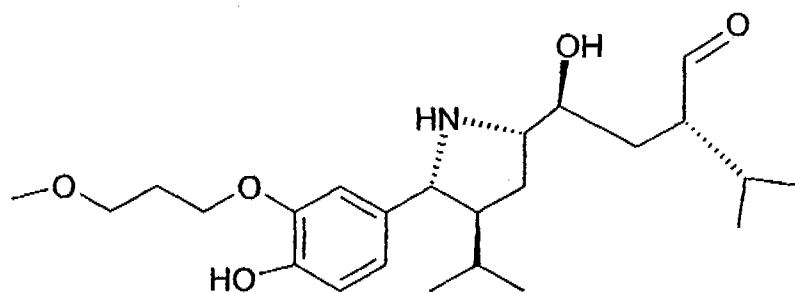
21. Un procedimiento para la fabricación de un lactol en la fórmula X,



(X)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende:

oxidar un compuesto de la fórmula VIII o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en el grupo hidroxilo primario a un compuesto aldehído en la fórmula IX,



(IX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron bajo la fórmula X anterior o una sal del mismo, que después se cicliza espontáneamente para producir un lactol de la fórmula X, o una sal del mismo.

191
140

22. Un lactol de la fórmula X como se muestra en la reivindicación 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a C átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo; y

PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

10 23. Un lactol de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación 22, con el nombre éster ter-butílico de ácido (2R, 3S, 5S)-5-((2S, 4S)-5-hidroxi-4-isopropil-tetrahidrofurano-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

15 24. Un compuesto aldehído de la fórmula IX mostrado en la reivindicación 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;

20 R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a C átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo;

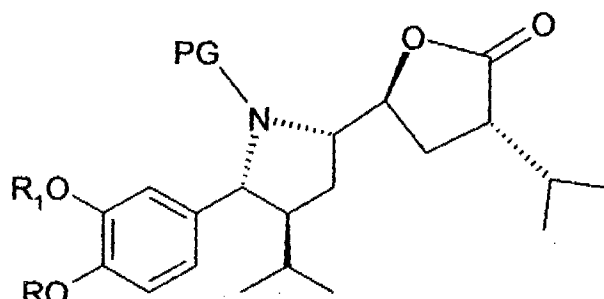
y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

25 25. Un compuesto aldehído de la fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 24, con el nombre éster ter-butílico de ácido (2R,

192
79T

3S, 5S)-5-((1S,3S)-3-formil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-2-[4-hidroxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-3-isopropil-pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

26. Un procedimiento para la fabricación de una lactona de la fórmula XI



(XI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula X como se muestra en la reivindicación 21 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 o 23 a un compuesto de la fórmula XI, o una sal del mismo.

27. Un compuesto de la fórmula XI como se muestra en la reivindicación 26, en donde

R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;

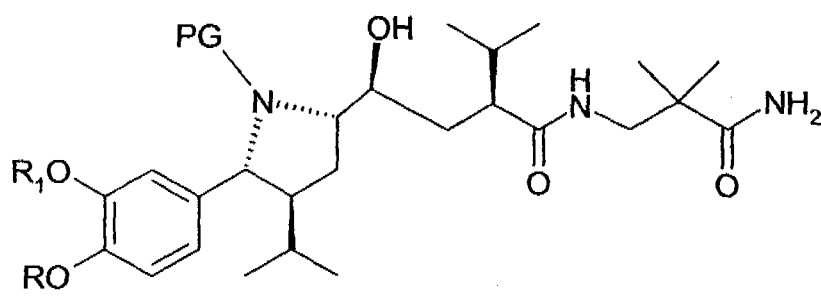
R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a C átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo;

y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

193
192

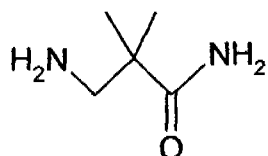
28. Un compuesto de la fórmula XI de acuerdo con la reivindicación 27, con el nombre éster ter-butílico de ácido (2R, 3S, 5S)-3-isopropil-5-((2S, 4S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

29. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII,



(XIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, o una sal del mismo, con una amina de la fórmula XII,



(XII)

(en donde el amido-nitrógeno también puede ser protegido si se desea y el grupo protector después puede ser removido en el compuesto protegido correspondiente en la fórmula XIII), o una

794
193

sal del mismo.

30. Un compuesto de la fórmula XIII como se muestra en la reivindicación 29, en donde:

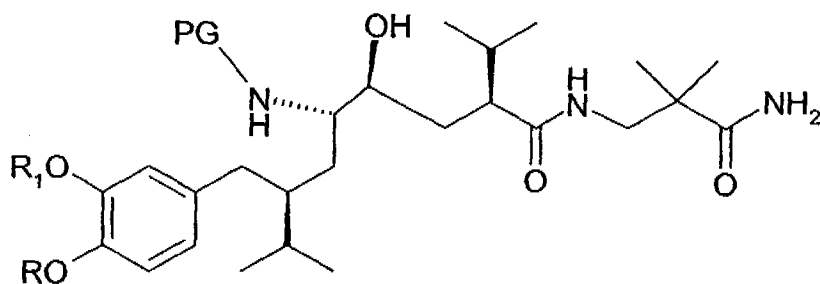
R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, especialmente metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo;

y PG es un grupo amino-protector, o una sal del mismo.

31. Un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 30, con el nombre de éster ter-butílico de ácido (2R,3S,5S)-5-[(1S,3S)-3-(2-carbamoyl-2-metil-propilcarbamoyl)-1-hidroxi-4-metil-pentil]-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]pirrolidin-1-carboxílico, o una sal del mismo.

32. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV,



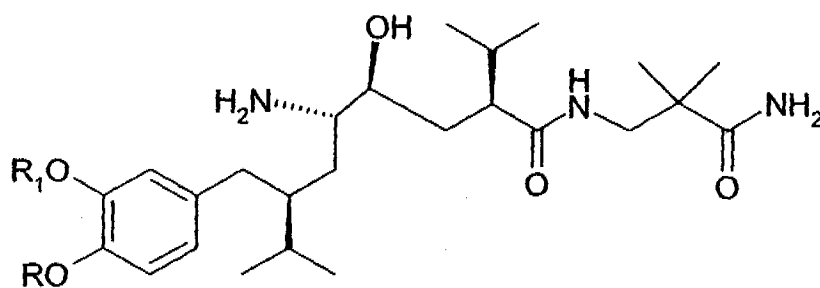
(XIV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que

195
~~149~~

comprende abrir el anillo en un compuesto de la fórmula XII como se muestra en cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31 a través de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica a un compuesto de la fórmula XIV, o una sal del mismo, y, si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal o una sal obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o una sal diferente del mismo.

33. Un procedimiento para la fabricación de la fórmula XV,



en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende abrir el anillo en un compuesto de la fórmula XIII como se muestra en cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31 a través de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica a un compuesto de la fórmula XIV, o una sal del mismo, y remover el grupo protector PG; y, si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal o una sal obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o una sal diferente del mismo.

34. Un procedimiento para la fabricación de la fórmula XV

196
~~195~~

como se muestra en la reivindicación 31, en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

5

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

10

(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V de acuerdo con la reivindicación 10, o una sal del mismo, siempre que los materiales de partida e intermediarios de las fórmulas III y IV, R₃ sea hidrógeno, la fabricación de un compuesto de la fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 15, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 18, o una sal del mismo, la fabricación de un lactol de la fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 21, o una sal del mismo, la fabricación de una lactona de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación 26, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 29, o una sal del mismo, la

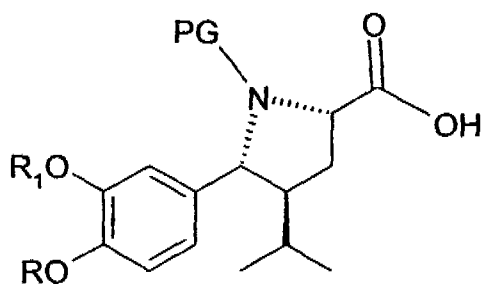
25

197
~~116~~

fabricación de un compuesto de la fórmula XIV de acuerdo con la reivindicación 32, o una sal del mismo, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 33 a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, si se desea, convertir un compuesto libre obtenible en la fórmula XV a una sal, o una sal obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o una sal del mismo diferente.

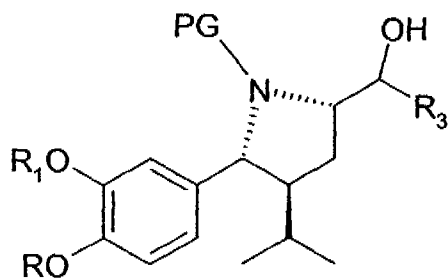
35. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el compuesto de la fórmula XV es (2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoil-2-metilpropil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)-bencil]-8-metilnonanamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende utilizar materiales de partida e intermediarios con sustituyentes correspondientes.

36. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto en la fórmula XVI,



(XVI)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV,

198
107

(IV)

en donde

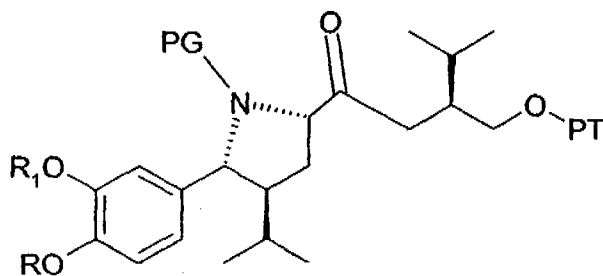
R es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, preferiblemente alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxi;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo, alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a C átomos de carbono, en especial 3-metoxipropilo;

R₃ es hidrógeno; y

PG es un grupo amino-protector, en especial uno que se remueve a través de hidrólisis, por ejemplo, alcoxicarbonilo inferior, tal como ter-butoxicarbonilo; o una sal del mismo, en presencia de un oxidante para dar un compuesto de la fórmula XVI o una sal del mismo.

37. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII



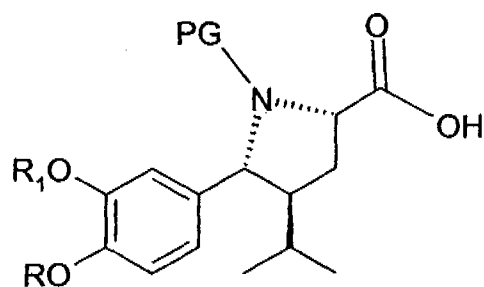
(XVII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto

799
~~198~~

de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVI,

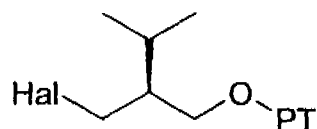
5



(XVI)

10 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, primero con un reactivo capaz de activar el grupo carboxilo y después con un derivado metalo-orgánico de la fórmula VI,

15



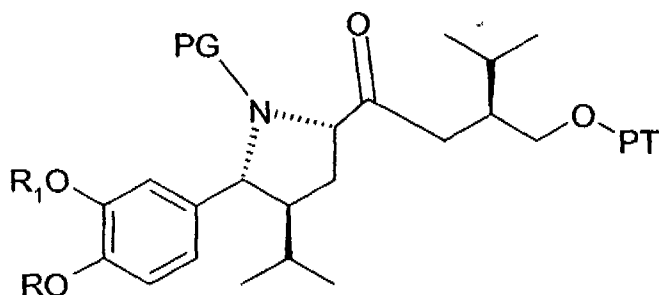
(VI)

en donde Hal es halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo y PT es un grupo hidroxilo-protector.

20

38. Un compuesto de la fórmula XVII,

25

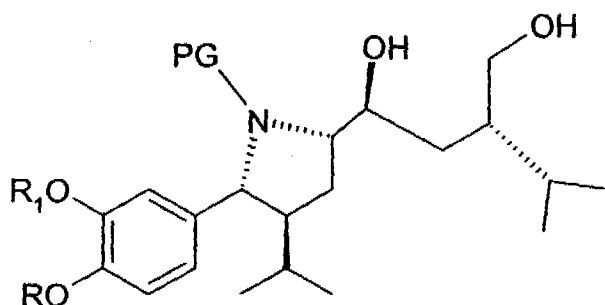


(XVII)

200
~~199~~

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo-protector, o una sal del mismo.

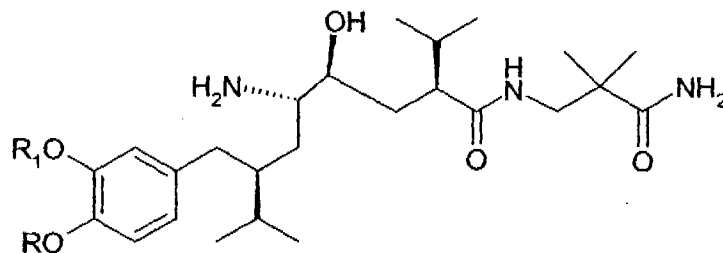
5 39. Un procedimiento para la fabricación de la fórmula VIII,



(VIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende reducir un compuesto de la fórmula XVII como se da en cualquiera de las reivindicaciones 38 bajo condiciones estéreoselectivas y desproteger (parcialmente) el compuesto resultante bajo la remoción del grupo hidroxil-protector PT, o una sal de mismo.

20 40. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto la fórmula XV,



(XV)

201
200

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

- 5 (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o
- 10 (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 36, o una sal del mismo, siempre que en los materiales de partida e intermediarios de las
- 15 fórmulas III y IV, R₃ sea hidrógeno, la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII de acuerdo con la reivindicación 37, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 39, o una sal del mismo, la fabricación de un lactol de la fórmula X de acuerdo con la
- 20 reivindicación 21, o una sal del mismo, la fabricación de una lactona de la fórmula X de acuerdo con la reivindicación 26, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 29, o una sal del mismo, la
- 25 fabricación de un compuesto de la fórmula XIV de acuerdo con la reivindicación 32, o una sal del mismo, y la desprotección del

5

10



15

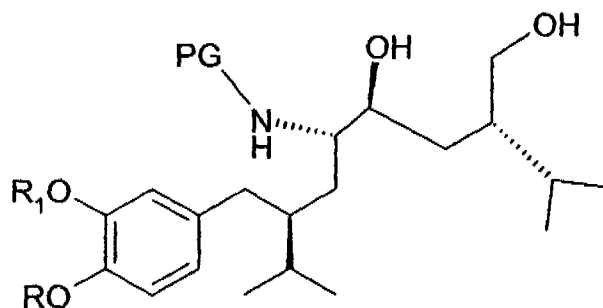


25

203
202

como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, a través de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica del anillo pirrolidina.

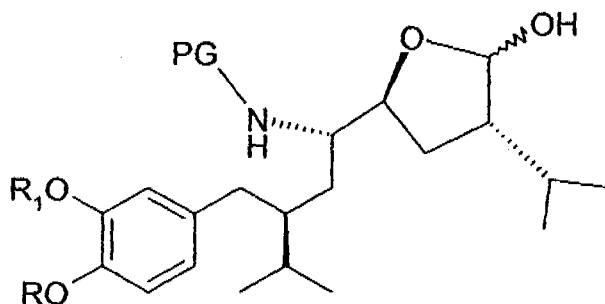
42. Un compuesto de la fórmula XVIII,



(XVIII)

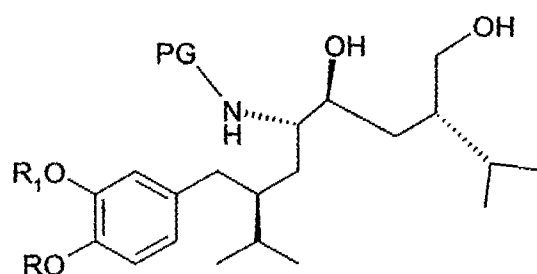
en donde R , R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo.

43. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX,



(XIX)

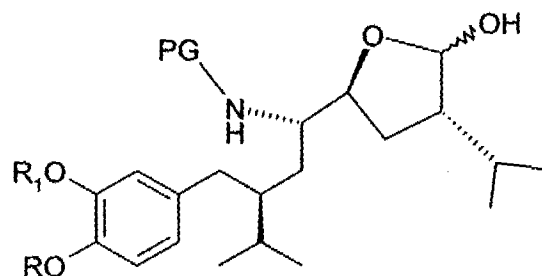
en donde R , R_1 , y PG son como se definen para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula XVIII,

204
~~203~~

(XVIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, al lactol de la fórmula XIX, o una sal del mismo.

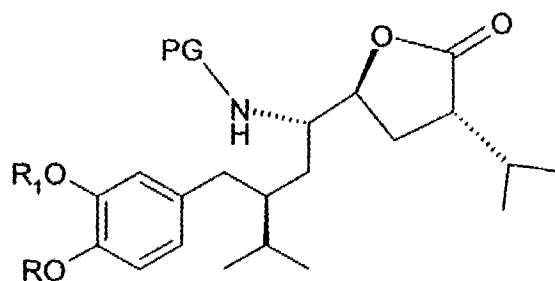
44. Un lactol de la fórmula XIX,



(XIX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo.

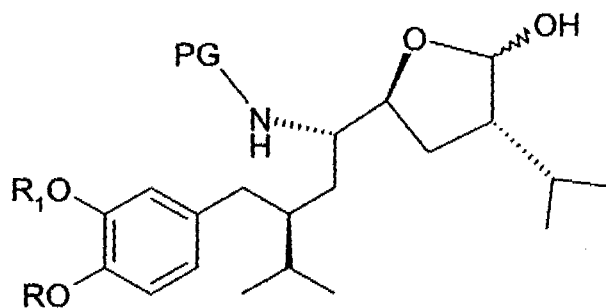
45. Un procedimiento para la fabricación de una lactona de la fórmula XX,



(XX)

205
~~204~~

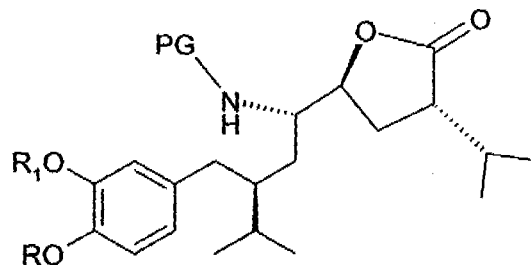
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende oxidar un lactol de la fórmula XIX,



(XIX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, a un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo.

46. Una lactona de la fórmula XX,

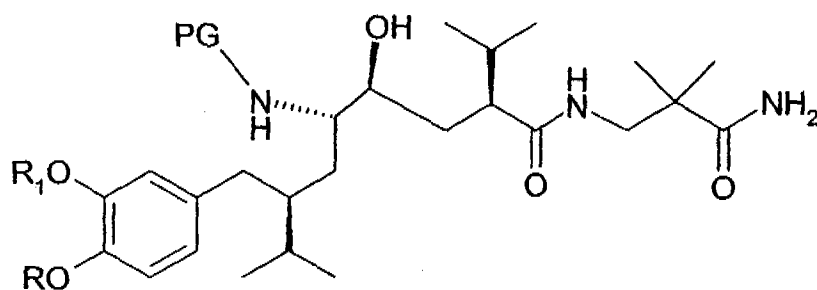


(XX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo.

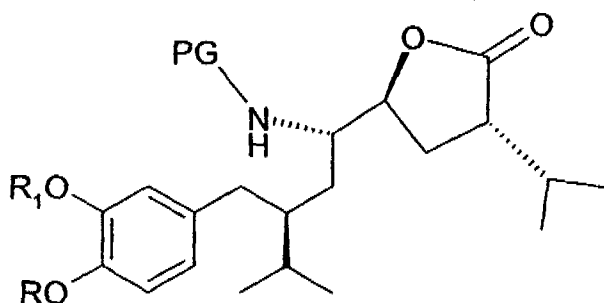
47. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV,

206



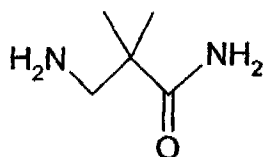
(XIV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XX,



(XX)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula XII,

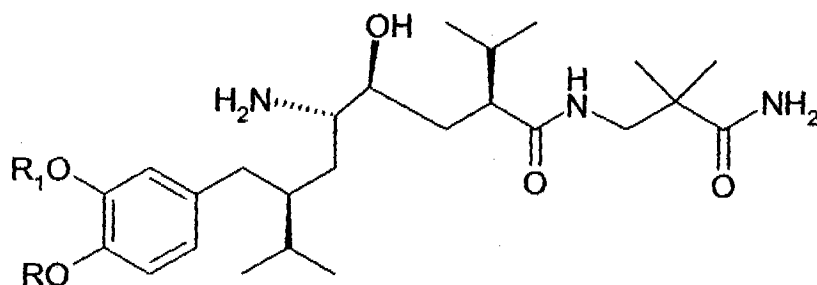


(XII)

o una sal de mismo.

207
106

48. Un procedimiento para la fabricación de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo, todos los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, y después:

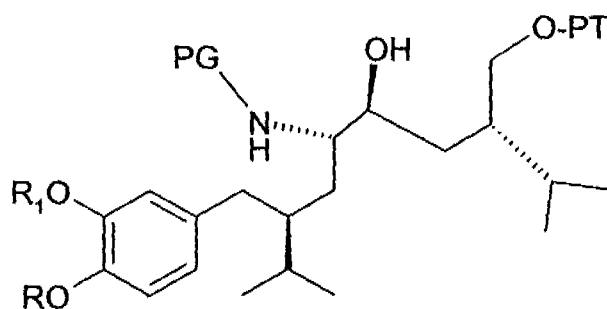
a) ya sea la fabricación de un compuesto de la fórmula V, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 10, la fabricación de un compuesto de la fórmula VII, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 15, o la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII, o una sal del mismo;

208
207

b) la fabricación de un compuesto de la fórmula XVI de acuerdo con la reivindicación 36, o una sal del mismo, siempre que los materiales de partida e intermediarios de las fórmulas III y IV, R_3 sea hidrógeno, la fabricación de un compuesto de la fórmula XVII de acuerdo con la reivindicación 37 o una sal del mismo, y la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 39,

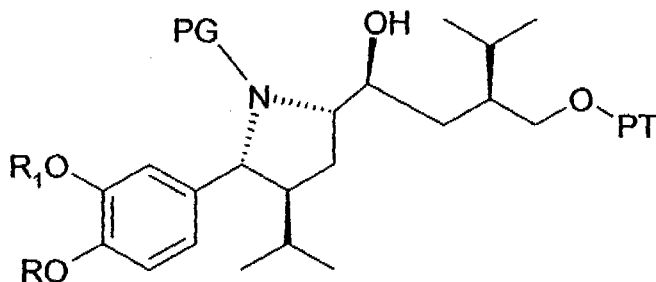
seguido por la fabricación, a partir de un compuesto de la fórmula VIII o una sal del mismo, obtenible de acuerdo con la variante a) o variante b), un compuesto de la fórmula XVIII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 41, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 43, la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 45, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 47, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 33 a un compuesto de la fórmula XV o una sal del mismo, y, si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal, o una sal obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o una sal del mismo diferente.

49. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXI,

209
200

(XXI)

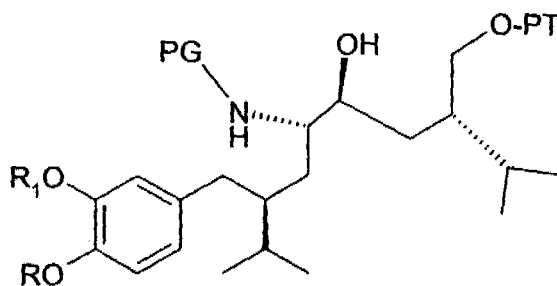
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxi-protector, o una sal del mismo, a un compuesto de la fórmula VII,



(VII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula XXI, y PT es un grupo hidroxi-protector, a través de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

50. Un compuesto de la fórmula XXI,

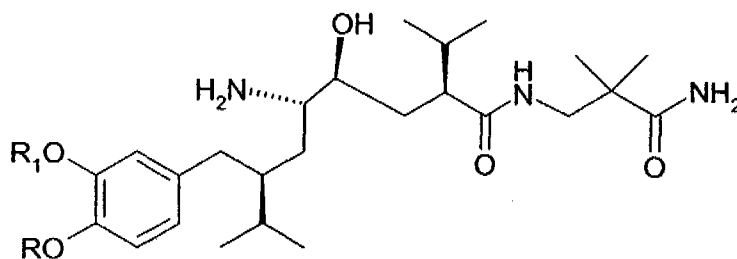


(XXI)

210
209

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxiprotector, o una sal del mismo, o preferiblemente en donde PG =
5 benciloxycarbonilo y PT es bencilo o en donde PG es hidrógeno y PT es bencilo, y R y R₁ son como se definieron para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, respectivamente.

10 51. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que
15 comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

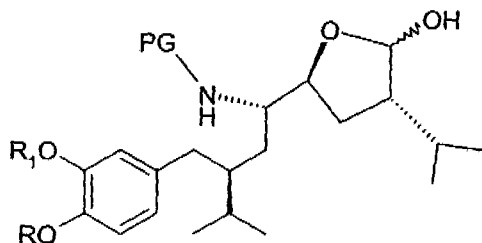
(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

25 (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo

211
210

con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 10, la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 15, la fabricación de un compuesto de la fórmula XXI o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 49, la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII, o una sal del mismo, a través de desprotección bajo la remoción del grupo hidroxi-protector PT, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 43, la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 45, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 47, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 33 a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y si se desea, convertir un compuesto libre obtenible en la fórmula XV a una sal, o una sal obtenible al compuesto libre obtenible de la fórmula XV o una sal diferente del mismo.

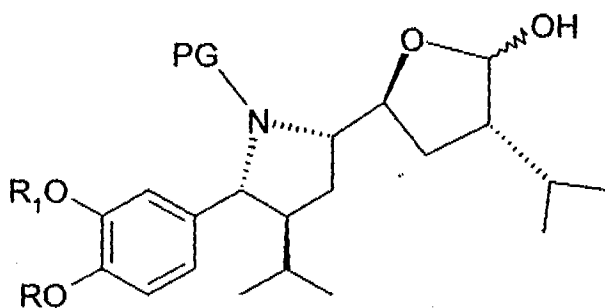
52. Un procedimiento para la fabricación de la fórmula XIX,



(XIX)

212
~~111~~

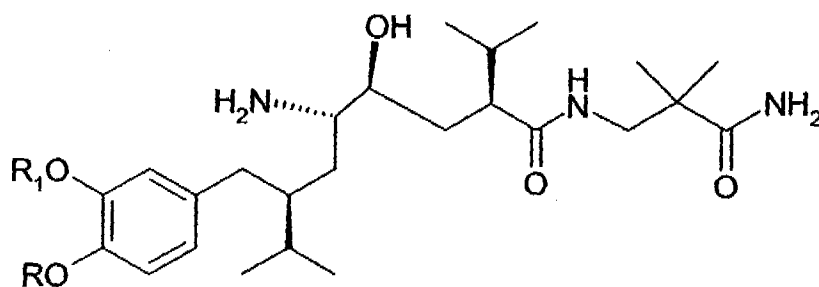
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X,



(X)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, bajo abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

53. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que

213
~~212~~

comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

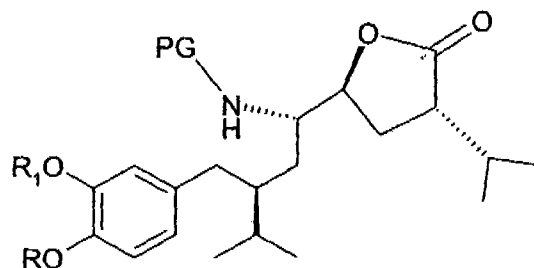
(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la
5 reivindicación 5, o una sal del mismo, o

(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 10, la
10 fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 15, la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 18, la fabricación de un compuesto de la fórmula X, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 21, la
15 fabricación de un compuesto de de la fórmula XIX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 52, la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 45, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 47, y la
20 desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 33 a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal, o una sal obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o una sal
25 diferente del mismo.

2A
213

54. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XX,

5

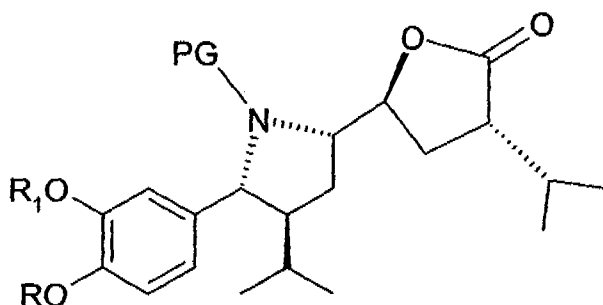


(XX)

10

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XI,

15



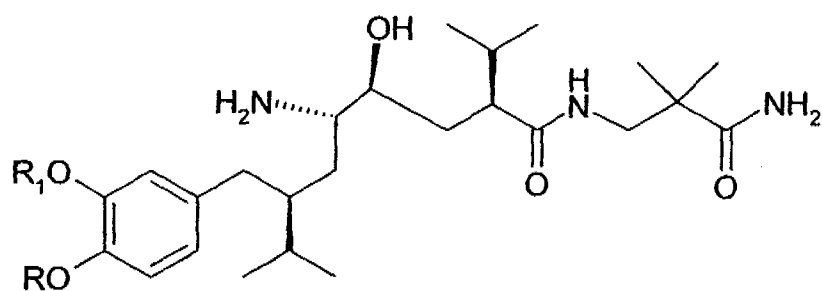
(XI)

20

en donde la fórmula X y XI, R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, bajo abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

25

55. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,

25
219

(XV)

en donde R , R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

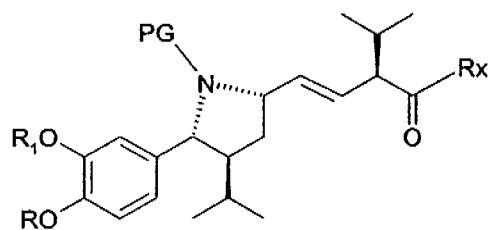
(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 10, la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 15, la fabricación de un compuesto de la fórmula VIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 18, la fabricación de un compuesto de la fórmula X, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 21, la fabricación de un compuesto de la fórmula XI o una sal del

216
215

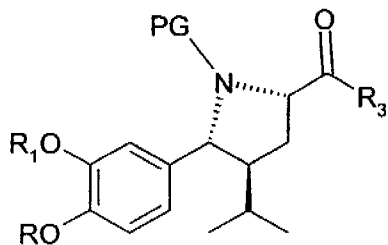
mismo, de acuerdo con la reivindicación 26, la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 53, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 47, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 33 a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal, o una sal obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o una sal diferente del mismo.

56. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIII,



(XXIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxí, hidroxí protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V,

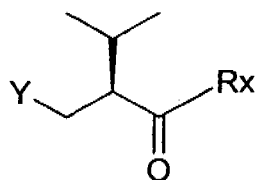


(V)

217
~~216~~

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de los anteriores y R₃ es hidrógeno, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula XXII,

5



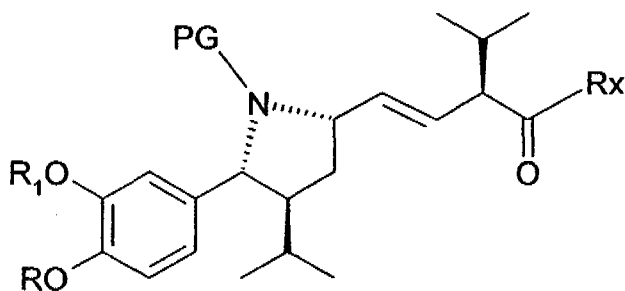
(XXII)

10

en donde Y es PH_3P^+ o $(\text{AlkO})_2\text{P}(\text{O})$ en donde Alk es alquilo, por ejemplo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y Rx es hidroxí, hidroxí protegido, amino o $\text{NH-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$.

57. Un compuesto de la fórmula XXIII,

15



(XXIII)

20

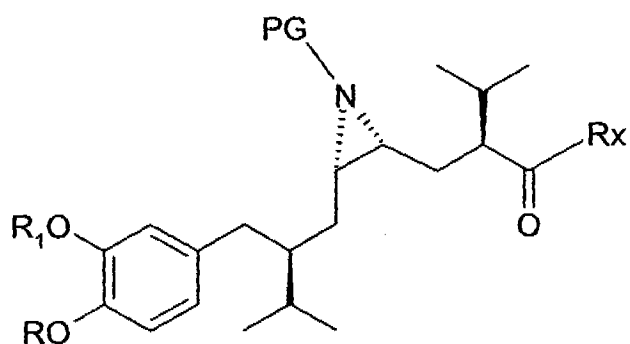
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxí, hidroxí protegido, amino o $\text{NH-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$, o una sal del mismo

25

58. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIV,

218
217

5



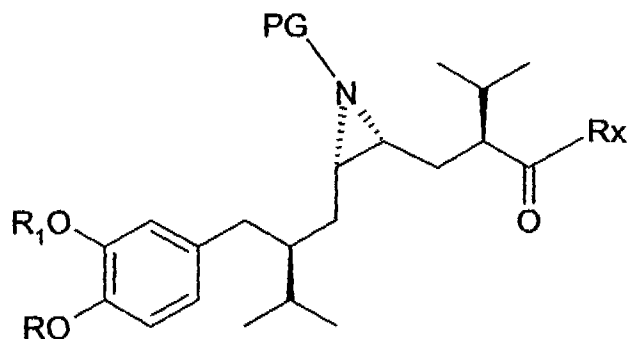
(XXIV)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxil, hidroxil protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XXIII como se da en la reivindicación 55, o una sal del mismo, bajo abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica.

15

59. Un compuesto de la fórmula XXIV,

20



(XXIV)

25

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxil, hidroxil protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo.

230
226

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HILLEBRAND, Dirk
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 20 February 2007 (20.02.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 34301-WO-PCT	
International application No. PCT/EP2006/005370	International filing date (day/month/year) 06 June 2006 (06.06.2006)

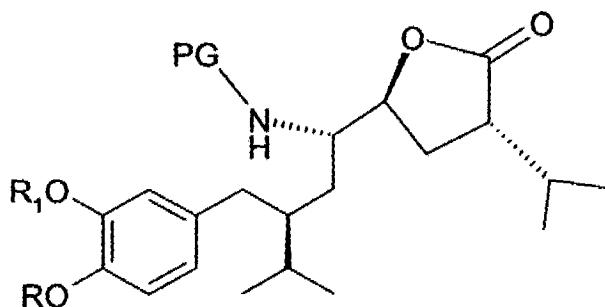
1. The following indications appeared on record concerning:	
☒ the applicant	☒ the inventor
☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address	State of Nationality State of Residence
	Telephone No.
	Facsimile No.
	Teleprinter No.
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:	
☐ the person	☐ the name
☐ the address	☐ the nationality
☐ the residence	
Name and Address	State of Nationality State of Residence
PRIKOSZOVICH, Walter	AT CH
Längeweg, 11	Telephone No.
CH-4124 Schönenbuch	Facsimile No.
Switzerland	Teleprinter No.
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.	
4. A copy of this notification has been sent to:	
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Wyss Brigitte
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 70 80
	Telephone No. +41 22 338 83 66

219
110

60. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto en la fórmula XX,

5

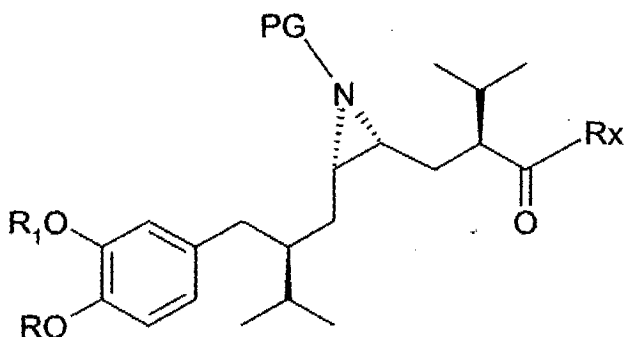


(XX)

10

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XXIV,

15



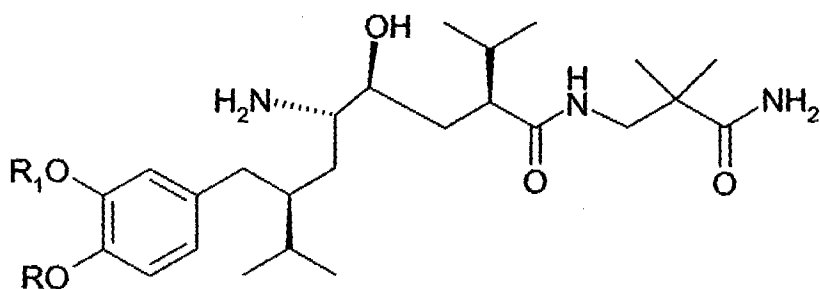
(XXIV)

20

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, y Rx es hidroxil, hidroxil protegido, amino o NH-CH₂C(CH₃)₂-CONH₂, o una sal del mismo, bajo apertura de anillo.

25

61. La fabricación de un compuesto en la fórmula XV,

220
219

(XV)

5 en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

10 (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

15 (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 10, la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 56, la fabricación de un compuesto de la fórmula XXIV o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 58, la fabricación de un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 60, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 47, y la

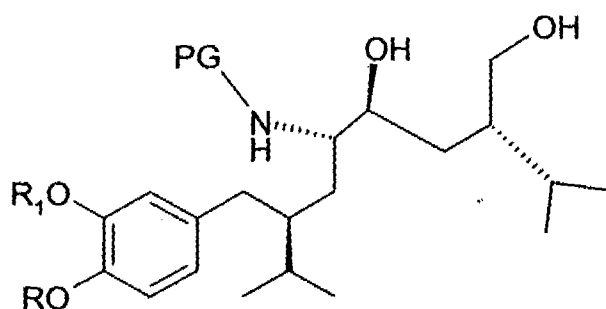
20

25

221
~~220~~

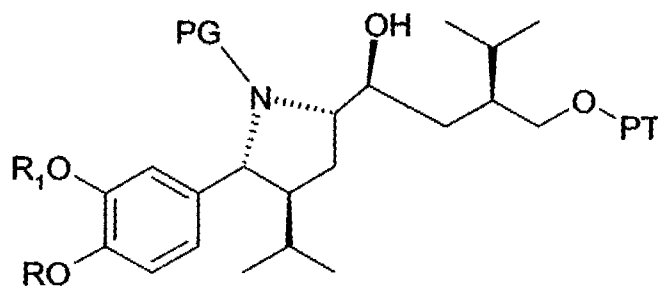
desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 33 a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal, o una sal obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o una sal diferente del mismo.

62. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII,



(XVIII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto en la fórmula VII,

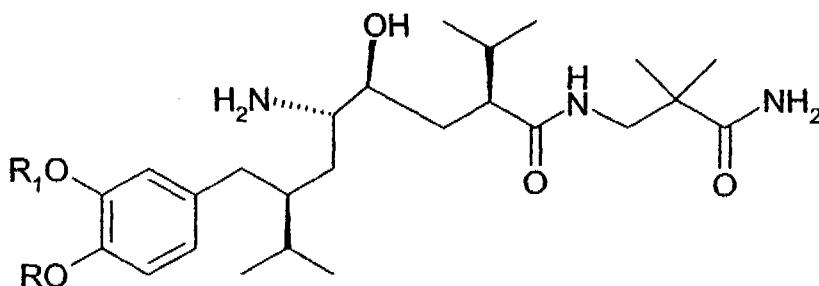


(VII)

en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o

como se da en la reivindicación 4, y PT es un grupo hidroxilo protector, o una sal del mismo, a través de abertura de anillo reductiva o hidrogenolítica del anillo de pirrolidina.

63. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula XV,



(XV)

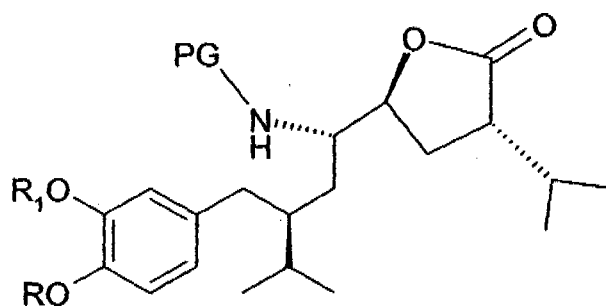
en donde R, R₁, y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

- (i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o
- (ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 10, la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del

223
~~222~~

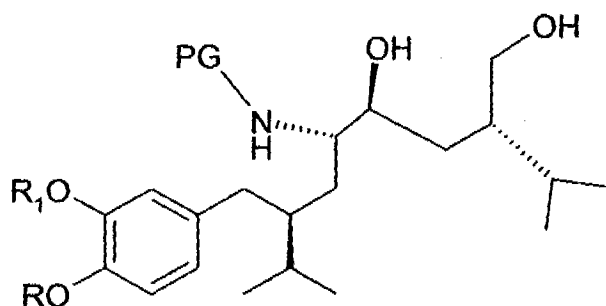
mismo, de acuerdo con la reivindicación 15, la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 62, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 43, la fabricación de un compuesto de la fórmula XX o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 45, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 47, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 33 a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal, o una sal obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o una sal diferente del mismo.

64. Un procedimiento para a fabricación de una lactona de la fórmula XX,



(XX)

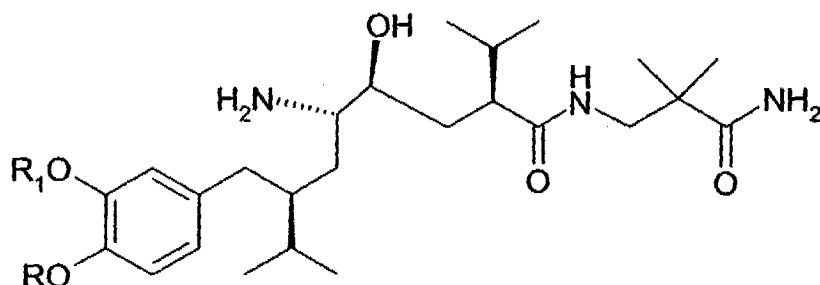
en donde R, R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal de mismo, que comprende oxidar un compuesto de la fórmula XVIII,

22A
203

(XVIII)

en donde R , R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal de mismo, a la lactona de la fórmula XX, o una sal del mismo.

65. Un procedimiento para la fabricación de un procedimiento de la fórmula XV,



(XV)

en donde R , R_1 , y PG son como se definieron para un compuesto de la fórmula III en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o como se da en la reivindicación 4, o una sal del mismo, que comprende uno o más, por ejemplo todos los pasos de:

(i) la fabricación de un compuesto de la fórmula III de acuerdo

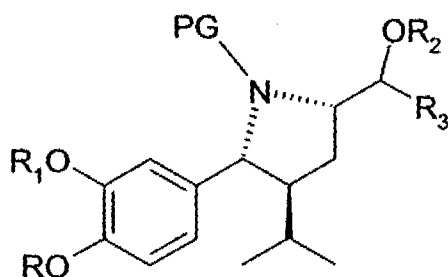
225
~~204~~

con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, o

(ii) la fabricación de un compuesto de la fórmula IVa de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, la fabricación de un compuesto de la fórmula V o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 10, la fabricación de un compuesto de la fórmula VII o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 15, la fabricación de un compuesto de la fórmula XVIII o una sal de mismo, de acuerdo con la reivindicación 62, la fabricación de un compuesto de la fórmula XX, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 64, la fabricación de un compuesto de la fórmula XIV o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 47, y la desprotección del mismo de acuerdo con la reivindicación 33 a un compuesto de la fórmula XV, o una sal del mismo, y si se desea, convertir un compuesto libre obtenible de la fórmula XV a una sal, o una sal obtenible al compuesto libre de la fórmula XV o una sal diferente del mismo.

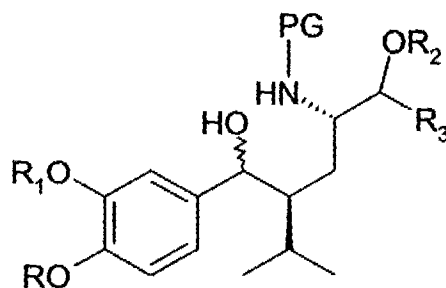
226
225RESUMEN

La presente invención se refiere a un procedimiento
novedoso, pasos de procedimiento novedosos e intermediarios
novedosos útiles en la síntesis de compuestos farmacéuticamente
5 activos, en especial inhibidores de renina, tales como alisciren.
Entre otras cosas, la invención se refiere a un procedimiento para
la fabricación de un compuesto de la fórmula III



(III)

en donde R, R₁, R₂, R₃ y PG son como se definen en la
especificación, o una sal del mismo, tal fabricación comprende
15 (preferiblemente consiste de) hacer reaccionar un compuesto de
la fórmula I,



(I)

con un reactivo capaz de transformar hidroxilo a X en donde X es,
por ejemplo, un grupo saliente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23361

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 07-129191

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 6 de diciembre de 2007 con el N° 07-129191-00000-0000, por la sociedad NOVARTIS AG., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR INHIBIDORES DE RENINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2006/005370 del 6 de junio de 2006

SEGUNDO: Que de conformidad con lo dispuesto en el artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) y la regla 51bis del Reglamento, que facultan a la Superintendencia sobre la aplicación de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se efectuó el examen de forma a la solicitud, de acuerdo con lo previsto en el artículo 38 de la mencionada Decisión andina.

TERCERO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 589 del 29 de febrero de 2008.

CUARTO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el día 3 de junio de 2008 con el número 07-129191-00002-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad GYNOPHARM S.A., presentó oposición fundamentada, la cual cumplió los requisitos formales previstos por la normativa andina.

QUINTO: Que mediante oficio número 11298 del 5 de septiembre de 2008, se corrió traslado de los documentos de oposición al solicitante, por el término de sesenta días para que se pronunciara al respecto, quien mediante escrito radicado con el número 07-129191-00003-0000 del 1 de diciembre de 2008, dio respuesta a la oposición fundamentada en el considerando precedente.

SEXTO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 15 de abril

Página 1 de 3

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 December 2006 (14.12.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/131304 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 207/08 (2006.01) *C07D 407/04* (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/005370

(22) International Filing Date: 6 June 2006 (06.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0511686.8 8 June 2005 (08.06.2005) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MICKEL, Stuart, John** [GB/CH]; Rolleweg 12, CH-4415 Lausen (CH). **SEDELMEIER, Gottfried** [DE/DE]; Erlenweg 11, 79227 Schallstadt (DE). **HIRT, Hans** [CH/CH]; Sonnenweg 23, CH-4153 Reinach BL (CH). **SCHÄFER, Frank** [DE/DE]; Sennmattstrasse 8, 79618 Rheinfelden-Adelhausen (DE). **FOULKES, Michael** [GB/CH]; Im Esterli 9, CH-4125 Riehen (CH). **PRIKOSZOVICH, Walter** [AT/CH]; Längeweg, 11, CH-4124 Schönenbuch (CH).

(74) Agent: **HILLEBRAND, Dirk**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

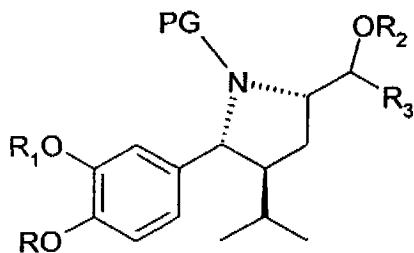
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

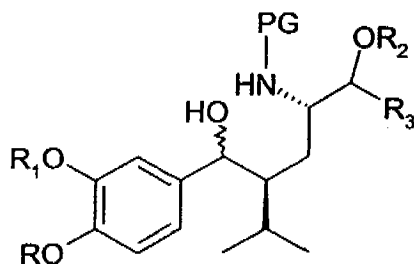
[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING RENIN INHIBITORS



(III)

(57) Abstract: The invention related to a novel process, novel process Steps and novel intermediates useful in the synthesis of pharmaceutically active Compounds, especially renin inhibitors, such as Aliskiren. Inter alia, the invention relates to a process for the manufacture of a Compound of the formula (III), wherein R, R₁, R₂, R₃ and PG are as defined in the specification, or a salt thereof, said manufacture comprising (preferably consisting in) reacting a Compound of the formula (I) with a reagent able to transform hydroxy into X where X is for example a leaving group.



(I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/08 C07D207/16 C07D407/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DONDONI A ET AL: "A convergent synthesis of the renin inhibitor SPP-100 using a nitrone intermediate" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 42, no. 29, 16 July 2001 (2001-07-16), pages 4819-4823, XP004247360 ISSN: 0040-4039 compound S-2; the compounds of scheme 5 synthesised from S-7 and corresponding to the compounds 8 and 9 of scheme 4, synthesised from R-7 the whole document	46, 47
A	----- -/--	1-45, 48-65

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 2007

Date of mailing of the international search report

01/06/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

MORIGGI, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005370

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 215 201 A2 (SPEEDEL PHARMA AG [CH]) 19 June 2002 (2002-06-19) paragraph [0001]; examples E1,D1,F1	46,47
X	EP 0 678 503 A1 (CIBA GEIGY AG [CH] NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]) 25 October 1995 (1995-10-25) claim 35; examples 181,82g	46
X,P	LINDSAY K B ET AL: "Formal total synthesis of the potent renin inhibitor aliskiren: Application of a SmI2-promoted acyl-like radical coupling" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY 23 JUN 2006 UNITED STATES, vol. 71, no. 13, 23 June 2006 (2006-06-23), pages 4766-4777, XP002405545 ISSN: 0022-3263 compounds 49, 52	46
X,P	WO 2006/024501 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SEDELMEIER GOTTFRIED [DE]) 9 March 2006 (2006-03-09) examples 10,11	46,47
X,P	DONG ET AL: "Practical synthesis of an orally active renin inhibitor aliskiren" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 46, no. 37, 12 September 2005 (2005-09-12), pages 6337-6340, XP005023802 ISSN: 0040-4039 compounds 22-25	42,46,50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/005370

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7, 10(part)-65(part)

Process for the manufacture of a compound of formula XV
comprising the step of the manufacture of a compound of
formula III

2. claims: 8, 9, 10(part)-65(part)

Process for the manufacture of a compound of formula XV
comprising the step of the manufacture of a compound of
formula IVa

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/005370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1215201	A2	19-06-2002	AT 342887 T 15-11-2006
			DK 1215201 T3 29-01-2007
			US 2002082302 A1 27-06-2002
EP 0678503	A1	25-10-1995	AT 183997 T 15-09-1999
			AU 699616 B2 10-12-1998
			AU 1642195 A 26-10-1995
			CA 2147056 A1 19-10-1995
			CN 1117960 A 06-03-1996
			CN 1550491 A 01-12-2004
			CY 2208 A 08-11-2002
			CZ 9500976 A3 15-11-1995
			DE 59506707 D1 07-10-1999
			DK 678503 T3 20-03-2000
			ES 2137478 T3 16-12-1999
			FI 951771 A 19-10-1995
			GR 3031997 T3 31-03-2000
			HK 1070881 A1 19-01-2007
			HU 74074 A2 28-10-1996
			HU 71701 A2 29-01-1996
			IL 113403 A 24-07-2001
			JP 3240322 B2 17-12-2001
			JP 8081430 A 26-03-1996
			NO 951441 A 19-10-1995
			NZ 270936 A 24-06-1997
			TW 402582 B 21-08-2000
			US 5559111 A 24-09-1996
			ZA 9503050 A 08-11-1995
			ZA 9503051 A 18-10-1995
			ZA 9503052 A 18-10-1995
WO 2006024501	A	09-03-2006	AU 2005279351 A1 09-03-2006
			CA 2576749 A1 09-03-2006