

0207  
04



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

PCT  
DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-31016

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TITULO: SINTESIS DE INHIBIDORES DE RENINA QUE INVOLUCRA UNA  
REACCION DE CICLOADICION

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

COD 207/16; COTC 251/24, 237/22

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 28 de Marzo de 2008

P2008/000040

# OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031016-00000-0000

Fecha: 2008-03-28 17:20:11 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTE VII Eves 378 FASE NACIONAL  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 248

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000040

### 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-4056 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: Stuart John Mickel, Wolfgang Marterer

Dirección: Rolleweg 12, CH-4415 Lausen Suiza, Ferdinand-Kopf-Strasse  
6A, 79117 Freiburg i.B., Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Británico y Alemán

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/009323

Fecha

Septiembre 26, 2006

Publicación Internacional No. WO2007/039183

Fecha

Abril 12, 2007

6

Título (54) SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE RENINA QUE INVOLUCRA UNA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN

Clasificación Internacional (51) C07D 207/16, C07C 251/24, C07C 237/22

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Septiembre 28, 2005

(31) Número de Solicitud

0519764.5

9

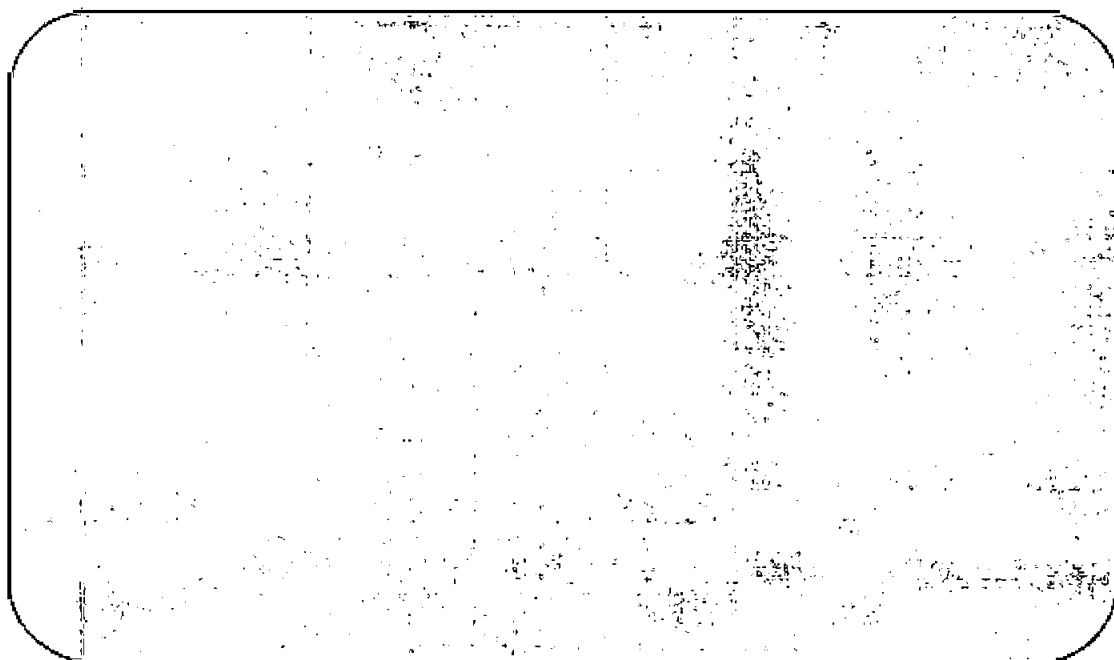
Comprobante de pago No. 08-23,262

Fecha Marzo 17 de 2008

☐ **ANEXOS**

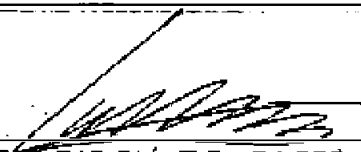
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-105.207
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante 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

☒ **FIGURA CARACTERÍSTICA:**



☒ Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

2008/00010  
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 23,262  
FECHA : MARZO 17 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
No. 08-031016- -00000-0000  
Fecha: 2008-03-28 17:20:11 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTE IYU Evt: 374 FASE NACIONAL I  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 248

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

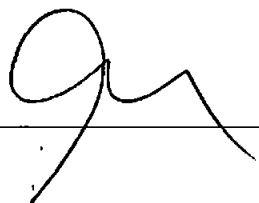
| DEPOSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Mr. PAGO     |
|----------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| CLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 106996   | 17/03/2008 | 6,457,000.00 |
| CLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 106999   | 17/03/2008 | 10,000.00    |
| CLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 1482919  | 17/03/2008 | 2,556,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 501,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 501,000.00  |

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

4

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

---

*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.

  
Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA  
Licencia 376 - 1993 A

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 P.  
Licencia 876 1997

---

*Certificación:*

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"*

*Fecha: 12 de Septiembre de 2006.*

*Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.*

*Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.*

*Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.*

*Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.*

*E-mail: [treseser1@yahoo.com](mailto:treseser1@yahoo.com). No. 8346*

  
Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA  
Licencia 376 1993 M

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

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

Zayde Chah  
Jacqueline Chapon  
José Luis Lora  
Felipe Menlo  
Simón Solin

Of Counsel  
Guillermo Chah  
Graciela Mel

## 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 Canonic  
  
Pascal Thaub

**Attestation**

- 1 On this date, the 30<sup>th</sup> (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 30<sup>th</sup> (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).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5<sup>th</sup>, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified 30. Aug. 2006

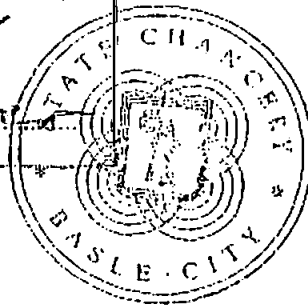
5. in Basel (Bâle) 6. on .....

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

8. no. *2006/18584*

9. Seal/stamp: 10. Signature: *Heidi Fischer*

Heidi Fischer



## CESIÓN

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

**1 Stuart John MICKEL, y 2 Wolfgang MARTERER.**

Domiciliados respectivamente en

(1) En Rolleweg 12, 4415 Lausen, CH. Ciudadano del Reino Unido

(2) En Ferdinand-Kopf-Str, 6A. 79117 Freiburg i.B. Ciudadano Alemán.

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 Orgánicos**

Presentada\* en el RO/\_\_\_\_\_, 20\_\_\_\_, y de acuerdo con la solicitud Internacional de Patentes Número PCT \_\_\_\_\_, (2) dicha solicitud(es) de Patente(s), (3) (3) todas las fases Nacionales de dicha solicitud de Patente(s) Internacional(es), (4) todas las demás solicitudes de Patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de las solicitudes de Patentes Provisionales o no provisionales presentadas en la oficina de Patentes de Gran Bretaña, solicitud de Patente presentada el 28 de Septiembre de 2005 y de acuerdo con la solicitud número 0519764.5, (5) por todas las continuaciones y divisiones de toda dicha Solicitud de Patente (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas, a continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) de ahora en adelante llamadas colectivamente como "Solicitudes de Patentes"), (6) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas Solicitudes de Patentes, (7) todas los registros y confirmaciones de, certificados de importación basados en, uno o más de dichas Patentes y (8) todos los re otorgamientos, renovaciones y extensiones de dichas Patentes y Certificados de protección suplementaria basados en dichas Patentes (incluyendo el derecho de presentar solicitudes de Patentes en dichos inventos y descubrimientos en nombre de los ASIGNADOS, sus designados o en uno o cualquiera de nuestros nombres, a su elección y de acuerdo con las leyes aplicables en todos los países y regiones, y todos los derechos de prioridad en todos los países y regiones de dichas

21

solicitudes de Patentes bajo la Convención Internacional para el Derecho a la Protección a la Propiedad Industrial, y todos los otros Convenios Internacionales Aplicables), así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, 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 haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

\*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO 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, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, 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 dentro del alcance de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, 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 en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes adicionales de Patente dentro del alcance de (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del alcance de (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 4 de septiembre de 2006.  
Stuart John MICKEL, (firma ilegible) L.S.

Sello del Notario  
Ejecutado el 2 de agosto de 2006.  
Wolfgang MARTERER, (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, y (2) Wolfgang MARTERER; certificamos que dicha cesión ha sido aceptada por NOVARTIS AG.

**NOVARTIS AG**

|         |                            |                        |
|---------|----------------------------|------------------------|
| Por:    | (Firma ilegible)           | (Firma ilegible)       |
| Nombre: | Biljana Colovic            | Reto Halbeisen         |
| Cargo:  | Jefe de Archivo Extranjero | Experto Administrativo |
| Fecha:  | Agosto 10 de 2006.         |                        |

### TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario publico de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de arriba son firmas legítimas del Sr. **Wolfgang Marterer**, ciudadano Alemán, residente en Freiburg, Alemania.

Además certifico que las firmas anteriores son las firmas genuinas de la Sra. **Biljana Colovic**, ciudadana de Serbia, residente en Basilea, suiza, y del Señor **reto Halbeisen**, ciudadano de Wahlen/BL, Suiza, residente en Laufen/BL, Suiza, ambos actuando en nombre de **NOVARTIS AG**, en Basilea, Suiza, ambos como los apoderados, ambos con la firma adjunta.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 5 días del mes de septiembre de 2006

(Firma) Ilegible

Leg. Prot. Nr.: 1013/2006

### PARA COPIA CERTIFICADA

Yo, el abajo firmante Notario Civil Legal, Doctor Mattias Stachelin, por este medio certifico que el documento adjunto es una copia auténtica del documento original.

Basilea, Suiza, a los 21 días del mes de febrero de 2008

(Firma) Dr. M. Stachelin  
Notario de Basilea  
Leg. Port. Nr.: 361/2008

Caso de Patente: 34529

**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 25 DE FEBRERO DE 2008
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 207812973
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)  
Heidi Fischer

Caso de Patente: 34529

## DECLARACIÓN JURAMENTADA

Ante mí, el abajo firmante Notario Público en Basilea, Suiza, se presentó hoy:

**El Señor Stuart John Mickel**, con fecha de nacimiento 19 de Marzo de 1951, ciudadano Británico, residente en Lausen, Suiza, identificado con pasaporte,

Y declaró ante mí:

Actualmente estoy incapacitado para firmar documentos debido a una enfermedad. Por lo tanto he puesto mi huella en lugar de la firma y por este medio declaro estar en total acuerdo con el contenido del documento aquí descrito.

**En mi presencia** este contrato notarial ha sido aprobado y luego marcado con la huella en lugar de ser firmado por el señor Stuart Mickel en mi presencia, el Notario Público, quien también firmó este contrato y he estampado mi sello oficial.

**HECHO EN BASILEA**, Suiza este 4 de Septiembre de 2006.

Firma: Dr. M. Stachelin  
Septiembre 4 de 2006

Allg. Prot. Número 98/2006

Dr. M. Staehelin  
Notar

5 Fr.

04.09.06

Dr. M. Staehelin  
Notar

## PUBLIC DEED

Before me, the undersigned notary public in Basel, Switzerland, appeared today:

**Mr. Stuart John Mickel**, born on 19 (nineteen) March 1951 (nineteen hundred fifty-one),  
British citizen, residing in Lausen, Switzerland, identified by passport

and declared to me:

I am currently unable to sign documents myself due to ~~an injury~~ <sup>a disease</sup>. Therefore I have put a mark at the place of the signature and hereby declare that I fully consent to the content of the document hereinafter.

**IN WITNESS THEREOF** this Notarial Deed has been approved and then marked instead of signed by Mr. Stuart John Mickel in the presence of me, the Notary Public, who also signed this Deed and affixed my official Seal.

**DONE AT BASEL**, Switzerland, this 4<sup>th</sup> (fourth) day of September 2006 (twothousandandsix)

  
M. Staehelin, Notar

**ASSIGNMENT**

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

|                    |                           |                                                     |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|
| Stuart John MICKEL | citizen of United Kingdom | Rolleweg 12<br>4415 Lausen<br>CH                    |
| Wolfgang MARTERER  | citizen of Germany        | Ferdinand-Kopf-Str. 6A<br>79117 Freiburg i.B.<br>DE |

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/ \_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_, 20\_\_\_\_, and accorded International Patent Application Number PCT \_\_\_\_\_, (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 Great Britain, patent application filed on September 28, 2005 and accorded Application Number 0519764.5, (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.

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.

Executed this 4th day of September, 2006.

Stuart John MICKEL L.S.  
Name: Stuart John MICKEL

#### ACKNOWLEDGEMENT

State of \_\_\_\_\_ )  
 ) s.s.:  
County of \_\_\_\_\_ )

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20\_\_\_\_, personally appeared before me  
to me known, and known by me to be the same person described in and  
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)  
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

\_\_\_\_\_  
Notary Public

Case No. 34529

3

Executed this 02 day of August, 2006.

Wolfgang Marterer L.S.  
Name: Wolfgang MARTERER

**ACKNOWLEDGEMENT**

State of \_\_\_\_\_ )

) s.s.:

County of \_\_\_\_\_ )

On this \_\_\_\_\_ day of \_\_\_\_\_, 20\_\_\_\_, personally appeared before me  
to me known, and known by me to be the same person described in and  
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)  
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

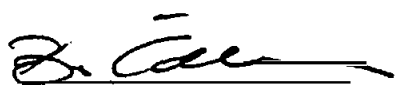
\_\_\_\_\_  
Notary Public

**ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT**

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "Organic Compounds" signed by Stuart John MICKEL, Wolfgang MARTERER; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

**NOVARTIS AG**

By :



Name :

\_\_\_ Biljana Colovic \_\_\_

\_\_\_ Reto Halbeisen \_\_\_

Function :

\_\_\_ Head of Foreign Filing \_\_\_

\_\_\_ Administrative Expert \_\_\_

Date:

10.08.06

2

### Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Wolfgang Marterer**, German citizen, residing in Freiburg, Germany.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Mrs. Biljana Colovic**, citizen of Serbia, residing in Basel, Switzerland, and **Mr. Reto Halbeisen**, citizen of Wahlen/BL, Switzerland, residing in Laufen/BL, 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, this 5<sup>th</sup> (fifth) day of September 2006 (twothousandandsix)

M. Reuter, Notar

Leg.Prot.Nr. 1013 /2006

**FOR CERTIFIED COPY**

I, the undersigned Civil Law Notary, Dr. Matthias Staehelin, hereby certify that the document attached heretofore is a true and authentic photocopy of the original.

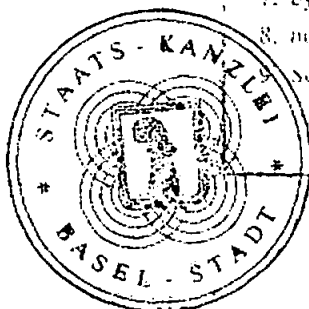
**BASEL (SWITZERLAND)**, this 21<sup>st</sup> (twenty-first) day of February 2008 (two thousand eight)

*M. Staehelin, Notar*

**Dr. M. Staehelin**  
Notar

Leg. Prot. 361/2008

| APOSTILLE<br>(Hague Convention of October 5 <sup>th</sup> , 1961) |                                     |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)                          |                                     |
| This official document                                            |                                     |
| 2. is signed by <i>Dr. M. Staehelin</i>                           |                                     |
| 3. in his/her function as <i>Notar</i>                            |                                     |
| 4. and certified by the seal of the <i>Staatskanzlei</i>          |                                     |
| Certified <b>25. Feb. 2008</b>                                    |                                     |
| 5. in Basel (Höhe)                                                | 6. on .....                         |
| 7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....       |                                     |
| 8. no. <i>2078/2973</i>                                           |                                     |
| 9. Seal/Stamp:                                                    | 10. Signature: <i>Heidi Fischer</i> |



(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
12 April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/039183 A1**

(51) International Patent Classification:

C07D 207/16 (2006.01) C07C 237/22 (2006.01)  
C07C 251/24 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/009323

(22) International Filing Date:

26 September 2006 (26.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0519764.5 28 September 2005 (28.09.2005) 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). MARTERER, Wolfgang [DE/DE]; Ferdinand-Kopf-Strasse 6A, 79117 Freiburg i.B. (DE).

(74) Agent: DIETEL, Anja; 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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:

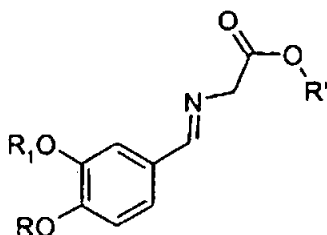
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

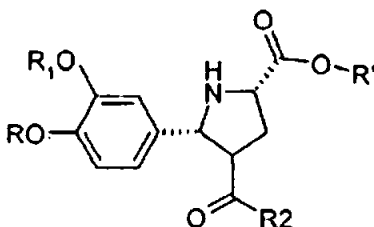
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SYTHESIS OF RENIN INHIBITORS INVOLVING A CYCLOADDITION REACTION



(III)



(IV)

(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, R<sub>1</sub>, and R' are as defined in the specification, or a salt thereof, and a compound of formula (IV) wherein R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R' are as defined in the specification, and processes of manufacturing these.

24

WO 2007/039183 A1

25

## SYNTHESIS OF RENIN INHIBITORS INVOLVING A CYCLOADDITION REACTION

### 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

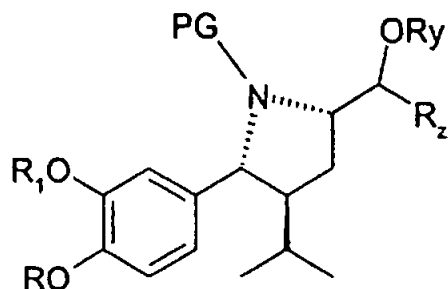
Renin passes from the kidneys into the blood where it affects the cleavage of angiotensinogen, releasing the decapeptide angiotensin I which is then cleaved in the lungs, the kidneys and other organs to form the octapeptide angiotensin II. The octapeptide increases blood pressure both directly by arterial 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.

In the search for more convenient ways to manufacture renin inhibitors such as aliskiren, it was found that pyrrolidines as shown below and derivatives thereof can be very useful intermediates in the synthesis of such renin inhibitors.



wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl;

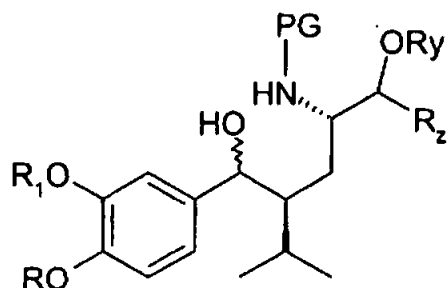
R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl;

R<sub>y</sub> is hydrogen or preferably a hydroxyl protecting group;

R<sub>2</sub> 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.

These pyrrolidines and methods to synthesize renin inhibitors are described in detail in GB application no. 0511686.8 and in the resulting PCT application PCT/EP2006/005370. The pyrrolidine ring locks the stereochemistry for subsequent conversions yielding eventually the amine and hydroxy moieties with the desired stereochemistry. However, although this process works well and has certain advantages, the pyrrolidine intermediates are prepared from amino alcohol compounds of the following formula

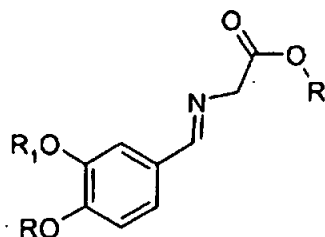


These compounds are accessible using a rather lengthy synthesis starting from pyroglutamic acid. Reference is made to PCT application EP2005/009347 published as WO2006/024501 where ketone amino derivatives of such compounds are prepared that can be converted into the respective amino alcohol.

#### Summary of the Invention

It has now been found that useful pyrrolidine intermediates are accessible via a much shorter route, thus reducing the number of total steps to yield suitable renin inhibitors quite considerably.

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;

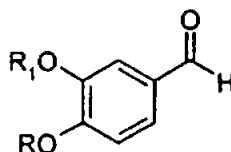
R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl; and

R' is hydrogen, alkyl or aralkyl;

or a salt thereof;

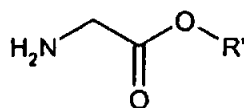
said manufacture comprising (preferably consisting of)

reacting a compound of the formula I,



(I)

wherein R and R<sub>1</sub>, are as defined for a compound of the formula III, with a glycine compound of formula II



(II)

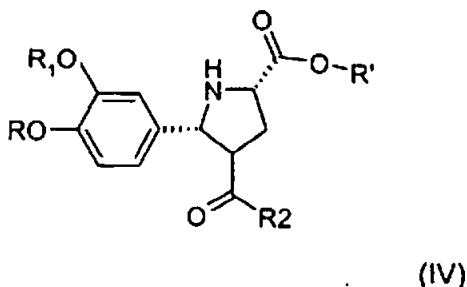
wherein R' is as defined for a compound of the formula III, in order to give the imine functionality. This process step as such, as well as a compound of the formula III (and its preferred embodiments as described later), or a salt thereof, also form embodiments of the invention.

Both reagents of formula I and II are either commercially available from suppliers such as Aldrich or Fluka, or they can be obtained by methods well known in the art. For example the aldehyde of formula I can be prepared according to the methods disclosed in Goeschke R. et al, *Helv. Chimica Acta*, 2003, 86(8), 2848 and Goeschke R. EP-A-678503.

The imine formation proceeds by any known method in order to obtain the compound of formula III. Preferably the reaction is conducted under basic or acidic conditions, more preferably basic conditions. Suitable bases include organic or inorganic bases, preferably organic bases, more preferably a nitrogen base, yet more preferably a tertiary nitrogen base. Examples of the tertiary nitrogen base include trimethylamine, DBU and triethylamine diisopropylethylamine. The reaction can be conducted in any suitable solvent, preferably an aprotic solvent such as an aromatic or a halogenated solvent, more preferably methylene chloride or toluene. Suitably the reaction is conducted so as to remove any water formed during the reaction, preferably water is removed concomitantly. Suitable means to remove the water include any drying agents, such as magnesium sulfate or sodium sulfate, or molecular sieves or azeotropic distillation. The reaction time and the temperature are chosen so as to bring the reaction to completion at a minimum time without the production of unwanted side products. Typically the reaction can be conducted at 0 ° C to reflux, preferably 0 to 40° C, more preferably 15 -30 ° C, such as room temperature, for 1 h to 48 h, preferably 5 h to 36 h, most preferably 17 to 30 h, such as 24 h.

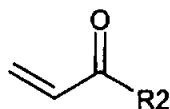
Another important embodiment of the invention relates to a compound of the formula III as defined above, or a salt thereof. A compound of the formula III may be used, inter alia, for the synthesis of pharmaceutically active substances, preferably renin inhibitors such as aliskiren, especially as described in the following.

In a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as individual synthesis the manufacture of a compound of formula IV



wherein R, R<sub>1</sub> and R' are as defined for a compound of the formula III above and wherein R<sub>2</sub> is alkyl, or a salt thereof, in order to form the pyrrolidine ring, said manufacture comprising (preferably consisting of)

subjecting a compound of the formula III, especially synthesized as in the preceding step, to a cycloaddition reaction with an  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl species of formula (V)



(V)

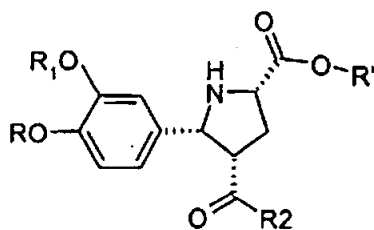
wherein R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV above. This process step as such, as well as a compound of the formula IV (and its preferred embodiments as described later), or a salt thereof, also form embodiments of the invention.

The cycloaddition is typically a 1,3-dipolar cycloaddition reaction. It proceeds by any known method in order to obtain the compound of formula IV. In particular reference is made to the following literature references describing cycloaddition reactions: Coldham I and Hufton R., Chem. Rev., 2005, 105, 2765 -2810, Husinec S and Savic, V., Tetrahedron Asymmetry 2005, 16, 2047-2061, Barr D. A. et al, Tetrahedron, 51, 273-294, Dikshit D. K. et al Tetrahedron Letters 2001, 42, 7891-7892, Nyerges M., et al Synthesis, 2002, 1823-1828, Garner, P. et al, Tetrahedron Letters, 2005, 46, 5181-5185 all of which are incorporated herein by reference. With respect to Coldham I and Hufton R. it is referred to chapter 3 specifically where various methods of using imine starting materials are described, in particular prototropy and metalation, of which metalation is preferred. Thus, any of the methods described in chapter 3.2 are particularly suitable and are incorporated herein by reference.

Preferably the reaction is conducted under basic conditions. Suitable bases include organic or inorganic bases, preferably organic bases more preferably a nitrogen base, yet more preferably a tertiary nitrogen base. Examples of the tertiary nitrogen base include triethylamine, DBU, diisopropylethylamine, quinine, TMEDA and trimethylamine. The reaction can be conducted in any suitable solvent, preferably an aprotic solvent such as an aromatic, etheric or a halogenated solvent, more preferably methylene chloride, DMSO, acetonitrile, tetrahydrofuran or toluene. Furthermore the reaction is preferably conducted in the presence of a suitable catalyst such as a metal catalyst. Suitable metal catalysts are described in the above cited references. The metal catalyst is typically a salt, preferably a Li,

Ag, Cu, Zn, Co and Mn salt, such as a  $\text{Li}^I$ ,  $\text{Ag}^I$ ,  $\text{Cu}^{II}$ ,  $\text{Zn}^{II}$ ,  $\text{Co}^{II}$  and  $\text{Mn}^{II}$  salt, more preferably a Cu or Ag salt. The anion can be any suitable anion known in the art such as a halide, including chlorine and fluorine, trifluoromethanesulfonate (triflate or OTf) and acetate (OAc). Thus suitable metal catalysts include AgF, AgOAc, AgOTf, LiBr,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{CoBr}_2$ ,  $\text{MnBr}_2$ , more preferably AgOAc, AgOTf,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  and  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , yet more preferably AgF, AgOAc or AgOTf, most preferably AgOAc. The reaction time and the temperature are chosen so as to bring the reaction to completion at a minimum time without the production of unwanted side products. Typically the reaction can be conducted at  $-70^\circ\text{C}$  to reflux, preferably  $0$  to  $40^\circ\text{C}$ , more preferably  $15$  -  $30^\circ\text{C}$ , such as room temperature, for 15 min to 24 h, preferably 30 min to 12 h, most preferably 1 h to 5 h, such as 3 - 4 h. The compound can be converted into the respective acid salt by methods well known in the art. Typically the acid of choice is added to the amine. The acid can be any suitable organic or inorganic acid, preferably an inorganic acid such as HCl or an organic acid such as tartaric acid or its derivatives for example di-O-toluoyl tartaric acid.

When conducting the reaction step as described above, the obtained products are racemic and all substituents are stereochemically cis to one another. That is, the configuration on C2 and the C5 positions is always cis and the configuration on C4 is cis relative to C2 and C5. Preferably the compound of formula IV has the stereochemistry as shown below in formula IVA.



(IVA)

Chirality can be induced by carrying out the above-described cycloaddition reaction in the presence of a chiral catalyst formed by treatment with a suitable additive, see Husinec S and Savic, V., *Tetrahedron Asymmetry* 2005, 16, 2047-2061, incorporated herein by reference. Thus suitable additives include chiral phosphines and bisphosphines, in particular bisphosphines, such as compounds 25, 29, 30, 31, 32, 33, 39, 46, 47, 48 as disclosed in Husinec S and Savic, V., chiral oxazolines, such as compounds 56 and 57 as disclosed in Husinec S and Savic, V., ephedrine derived ligands, such as compound 15 as disclosed in

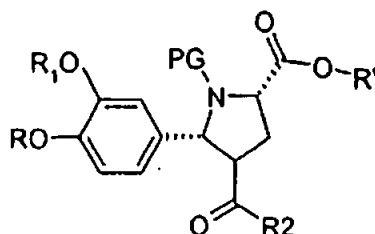
Husinec S and Savic, V and other chiral ligands, such as compounds 20, 21, 22 and 23 as disclosed in Husinec S and Savic, V.. Preferably the respective ligand is used together with the respective catalyst as reported in Husinec S and Savic, V. or as reported in Schreiber S. et al, J. Amer. Chem. Soc., 2003, 125, 10174, or as reported by Zhang X., et al J. Amer. Chem. Soc., 2002, 124, 13400, or as reported by Jorgensen K. A. et al, J. Org. Chem., 2003, 68, 2583, or as described by Pfalz.A. et al Synthesis, 2005, 1431. Ligands that are described in these references as preferred are also ligands of choice in the present application. As described by Schreiber S, et al or Zhang et al the choice of catalyst is also known to affect the stereochemistry of the newly formed substituent in the 2, 4 and 5 positions of the ring. Both optical isomers can thus be selectively prepared. The optical isomers can also be obtained by classical resolution techniques, for example fractional crystallisation of a suitable salt or by chromatographic separation of the optical isomers by employing chromatography on a chiral column.

As mentioned before, when conducting the cycloaddition reaction with or without a chiral additive, the stereochemistry of the substituent at C4 of the pyrrolidine ring is opposite to that required for SPP100. By employing compound V, in particular methyl vinyl ketone, in the cycloaddition process the substituents at C2 and C4 are differentiated (literature normally has both as different esters). This allows convenient selective manipulation of the C4 substituent.

Other options of inducing chirality include employing a chiral glycine ester, for example a L or D -menthylester which renders the process chiral and the compound of formula IV is obtained in enantiomeric excess, . Enantioenrichment is then achieved by fractional crystallisation.

Another important embodiment of the invention relates to a compound of the formula IV as defined above, or a salt thereof. A compound of the formula IV may be used, inter alia, for the synthesis of pharmaceutically active substances, preferably renin inhibitors such as aliskiren, especially as described in the following.

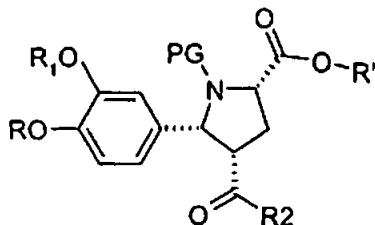
In a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as individual synthesis the manufacture of a compound of formula VI



(VI)

wherein R, R<sub>1</sub> and R' are as defined for a compound of the formula III above, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV above and PG is an amino protecting group, or a salt thereof, said manufacture comprising (preferably consisting of) introducing an amino protecting group on the pyrrolidine nitrogen of a compound of formula IV, especially synthesized as in the preceding step. This process step as such, as well as a compound of the formula VI (and its preferred embodiments as described later), or a salt thereof, also form embodiments of the invention.

Preferably the compound of formula VI has the stereochemistry as shown below in formula VIA.



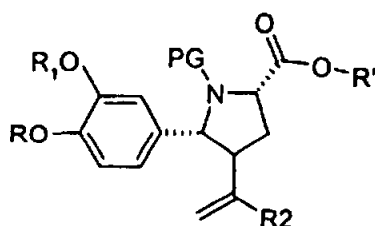
(VIA)

This conversion proceeds under standard conditions and as described e.g. 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/I, 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.

In particular when PG is an alkoxy carbonyl group so as to form a carbamate, the reaction is preferably conducted under basic or acidic conditions, more preferably basic conditions. Suitable bases include organic or inorganic bases, preferably organic bases, more preferably a nitrogen base, yet more preferably a tertiary nitrogen base. Examples of the tertiary nitrogen base include triethylamine, diisopropylethylamine, DBU, TMEDA and trimethylamine. The reaction can be conducted in any suitable solvent, preferably a polar solvent such as an ethyl acetate or a halogenated solvent, more preferably methylene chloride or ethyl acetate. The reaction time and the temperature are chosen so as to bring the reaction to completion at a minimum time without the production of unwanted side products. Typically the reaction can be conducted at 0 ° C to reflux, preferably 0 to 40° C, more preferably 15 -30 ° C, such as room temperature, for 10 min to 12 h, preferably 20 min to 6 h, most preferably 30 min to 4 h, such as 1 h.

Another important embodiment of the invention relates to a compound of the formula VI as defined above, or a salt thereof. A compound of the formula VI 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 manufacture of a compound of formula VII



(VII)

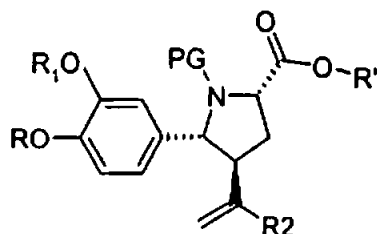
wherein R, R<sub>1</sub> and R' are as defined for a compound of the formula III above, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV above and PG is an amino protecting group, or a salt thereof, said manufacture comprising (preferably consisting of) conversion of the carbonyl of a compound of the formula VI, especially synthesized as in the preceding step, to an olefin. This process step as such, as well as a compound of the formula VII (and its preferred embodiments as described later), or a salt thereof, also form embodiments of the invention.

The conversion can be effected by any method known to the person skilled in the art. Preferably the reaction is a Wittig or Wittig type reaction or a Peterson olefination or by reaction with the Petasis reagent. Typical reagents for the Wittig reaction are phosphorus ylides obtainable from the respective phosphonium salt and a base. The phosphonium salt is preferably obtainable from a phosphine, e.g. an aryl phosphine or an alkyl phosphine, and a methyl halide, such as MeBr. Triphenyl phosphine is the phosphine of choice. The ylide can also be prepared from phosphonates, phosphine oxides, phosphonic acid bisamides and alkyl phosphonothiates instead of phosphines. In this context phosphonates are preferred and the reaction is referred to as the Horner-Emmons reaction. The base used to prepare the ylides is preferably a strong base depending on the salt employed. Examples include sodium hydride, butyl lithium, lithium di-isopropyl amide, sodium amide, or a sodium alkoxide, preferably sodium hydride, butyl lithium or lithium di-isopropyl amide. Preferably the ylide is prepared in situ prior to addition of a compound of formula VI. The Wittig or Wittig type reaction takes place preferably in an inert solvent. More preferably in tetrahydrofuran or toluene. The reaction time and the temperature are chosen so as to bring the reaction to completion at a minimum time without the production of unwanted side products. Typically the reaction can be conducted at -78 ° C to reflux, preferably -30 to 30° C, more preferably -15 to 10 ° C, such as 0° C, 10 min h to 12 h, preferably 20 min to 6 h, most preferably 30 min to 4 h, such as 1 to 2 h.

The Peterson reaction can be carried out by standard methods, see for example Peterson D. J., J. Org. Chem. 1968, 33, 780. The use of the Petasis reagent can be exemplified by for example employing the methods found in Petsisi. N.A. et al J. Amer. Chem. Soc., 1990, 112, 6392, and Petasis N. A., et al Tetrahedron Letters, 1995, 36, 2393 and Payack J. F., Org. Process Research & dev. 2004, 8, 256.

Under the basic conditions of the Wittig reaction epimerization of the C4 substituent can be observed. Therefore when utilizing the preferred diastereomer resulting from formula IVA as shown above, the desired stereochemistry as shown in formula VIIA below and as required, e.g. for Aliskiren can be obtained:

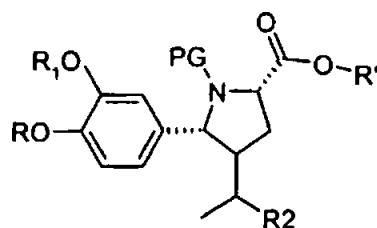
35



(VIIA)

Another important embodiment of the invention relates to a compound of the formula VII as defined above, or a salt thereof. A compound of the formula VII may be used, inter alia, for the synthesis of pharmaceutically active substances, preferably renin inhibitors such as aliskiren, especially as described in the following.

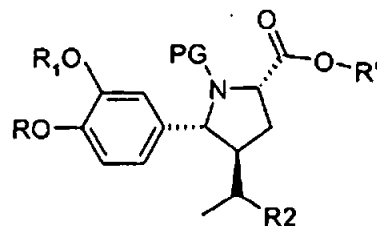
In a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as individual synthesis the manufacture of a compound of formula VIII



(VIII)

wherein R, R<sub>1</sub> and R' are as defined for a compound of the formula III above, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV above and PG is an amino protecting group, or a salt thereof, said manufacture comprising (preferably consisting of) hydrogenation of the olefin of a compound of the formula VII, especially synthesized as in the preceding step. This process step as such, as well as a compound of the formula VIII (and its preferred embodiments as described later), or a salt thereof, also form embodiments of the invention.

Preferably the compound of formula VIII has the stereochemistry as shown below in formula VIIIA.

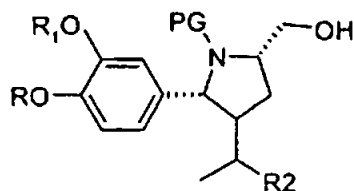


(VIIIA)

This reaction preferably takes place under conditions so as to keep the other functionalities on the molecule intact, in particular the amino protecting group PG. Hydrogenation typically takes place in the presence of a catalyst selected from a heterogeneous catalyst or a homogeneous catalyst, such as Wilkinson's catalyst, preferably a heterogeneous catalyst. Examples of the catalyst include Raney nickel, palladium/C, nickel boride, platinum metal or platinum metal oxide, rhodium, ruthenium and zinc oxide, more preferably Palladium/C, platinum metal or platinum metal oxide, most preferably palladium/C. The catalyst is preferably used in an amount of 1 to 20%, more preferably 5 to 10%. The reaction can be conducted at atmospheric or elevated pressure, such as a pressure of 2-10 bar, e.g. 5 bar, more preferably the reaction is conducted at atmospheric pressure. The hydrogenation takes place preferably in an inert solvent, more preferably in tetrahydrofuran or toluene. The reaction time and the temperature are chosen so as to bring the reaction to completion at a minimum time without the production of unwanted side products. Typically the reaction can be conducted at 0 ° C to reflux, preferably 0 to 40° C, more preferably 15 -30 ° C, such as room temperature, for 10 min h to 12 h, preferably 20 min to 6 h, most preferably 30 min to 4 h, such as 1 to 3 h.

Another important embodiment of the invention relates to a compound of the formula VIII as defined above, or a salt thereof. A compound of the formula VIII 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 manufacture of a compound of formula IX

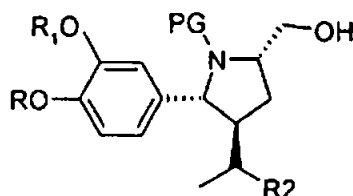


(IX)

wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III above, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV above and PG is an amino protecting group, or a salt thereof, said manufacture comprising (preferably consisting of) reduction of the ester moiety of a compound of the formula VIII, especially synthesized as in the preceding step, to an alcohol. This process step as such, as well as a compound of the formula IX (and its

preferred embodiments as described later), or a salt thereof, also form embodiments of the invention.

Preferably the compound of formula IX has the stereochemistry as shown below in formula IXA.



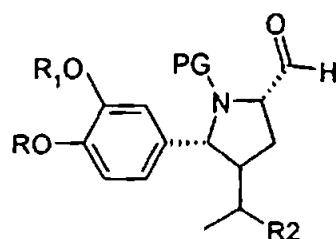
(IXA)

This reaction preferably takes place under conditions so as to keep the other functionalities on the molecule intact, in particular the amino protecting group PG. Such a reaction is well known to a person skilled in the art and is described e.g. in *Methoden der organischen Chemie* (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume IV/c, Reduction I & II. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, The reduction typically takes place in the presence of a suitable reducing agent selected from  $\text{LiAlH}_4$ , Lithium trialkoxyaluminium hydrides, for example, lithium tri-tert-butyloxy aluminium hydride, DIBALH, Red-Al, lithium triethylborohydride,  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ ,  $\text{LiBH}_4$ , Trialkylammoniumborohydrides and  $\text{NaBH}_4$ . A preferred example of the reagent is  $\text{NaBH}_4$  due to its selectivity.

The reduction takes place preferably in an inert solvent, more preferably in tetrahydrofuran or toluene. The reaction time and the temperature are chosen so as to bring the reaction to completion at a minimum time without the production of unwanted side products. Typically the reaction can be conducted at  $-78^\circ\text{C}$  to reflux, preferably  $-30$  to  $30^\circ\text{C}$ , more preferably  $-15$  to  $10^\circ\text{C}$ , such as  $0^\circ\text{C}$ , for 10 min to 12 h, preferably 20 min to 6 h, most preferably 30 min to 4 h, such as 1 to 3 h.

A compound of the formula IX can then be further used in a number of ways in the synthesis of renin inhibitors such as aliskiren. Preferably, the compound is subjected to the steps as described in detail in GB application no. 0511686.8 as shown below.

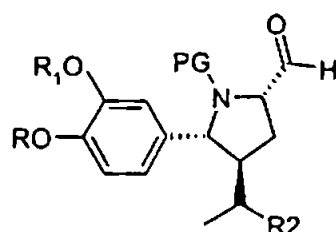
Thus, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises oxidizing a compound of the formula IX, especially synthesized as in the preceding steps, to an oxo compound of the formula X,



(X)

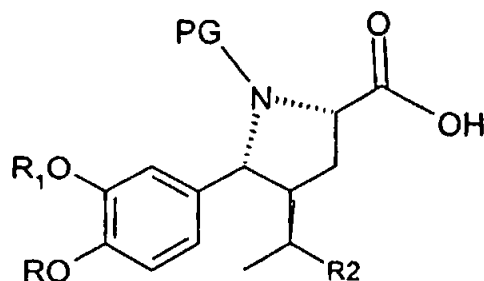
wherein  $R$  and  $R_1$  are as defined for a compound of the formula III above,  $R_2$  is as defined for a compound of the formula IV above and  $PG$  is an amino protecting group.

Preferably the compound of formula X has the stereochemistry as shown below in formula XA.



(XA)

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). This reaction can make use of such oxidants that allow for the direct conversion from a compound of the formula IX of a corresponding aldehyde of the formula X, or a salt thereof, or it can be lead by first oxidizing to a carboxyl compound of the formula XI,



(XI)

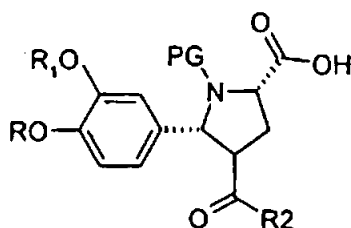
wherein  $R$  and  $R_1$  are as defined for a compound of the formula III above,  $R_2$  is as defined for a compound of the formula IV above and  $PG$  is an amino protecting group, which can then be reduced with reducing agents to an aldehyde of the formula X. The direct reaction to an aldehyde of the formula X, 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 XI, 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 chloride 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; 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 dicyclohexyl-carbodiimide; 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 SO<sub>3</sub>/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 IX (or also an aldehyde compound of the formula X obtained preferably as described above) to a compound of the formula XI can, for example, take place with Jones reagent (CrO<sub>3</sub> in aqueous sulphuric acid/acetone), with manganese dioxide, with pyridinium dichromate or especially under Pinnick oxidation conditions, e.g. by oxidation with sodium chloride or calcium hypochlorite in the presence of a base, 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 XI then can take place using reducing agents that allow for the selective reduction to an aldehyde of the formula X. The reducing agents can, for example, be selected from appropriate complex hydrides, such as BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub>, and the compound of the formula XI 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 XI and a compound of the

formula XIV which compound will be described later. For example, in the case of an acid chloride of a compound of the formula XI, the reduction to an aldehyde of the formula X 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.

Alternatively the compound of formula X can be obtained by different approaches. One approach involves as a further step or as individual synthesis the manufacture of a compound of formula XII



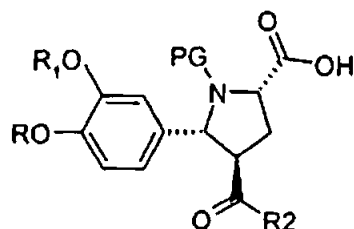
(XII)

wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III above, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV above and PG is an amino protecting group, said manufacture comprising (preferably consisting of) hydrolysis of the ester moiety of a compound of the formula VI, especially synthesized as in the preceding step, to an acid.

The reaction is preferably conducted under basic or acidic conditions, more preferably basic conditions. Suitable bases include organic or inorganic bases, preferably inorganic bases, more preferably hydroxides or carbonates of alkali metals. Examples of preferred bases include LiOH, sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate. The reaction can be conducted in any suitable solvent, preferably an aqueous solvent system such as water/tetrahydrofuran, or aqueous alcohols for example methanol, ethanol water mixtures more preferably water/tetrahydrofuran. The reaction time and the temperature are chosen so as to bring the reaction to completion at a minimum time without the production of unwanted side products. Typically the reaction can be conducted at 0 ° C to reflux, preferably 0 to 40°

C, more preferably 15 -30 ° C, such as room temperature, for 1 h to 48 h, preferably 6 h to 36 h, most preferably 12 h to 36 h, such as 24 h.

Under the conditions of the hydrolysis epimerization of the C4 substituent can be observed. Therefore when utilizing the preferred diastereomer resulting from formula IVA as shown above, the desired stereochemistry as shown in formula XIIA below and as required, e.g. for Aliskiren can be obtained:

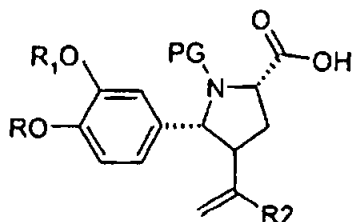


(XIIA)

A compound of the formula XII 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 manufacture of a compound of formula X as described above, said manufacture comprising (preferably consisting of) subjecting a compound of formula XII to the steps of conversion of the ketone to an olefin according to method known in the art and as described e.g. in the above, and reduction of the carboxylic acid moiety to an aldehyde.

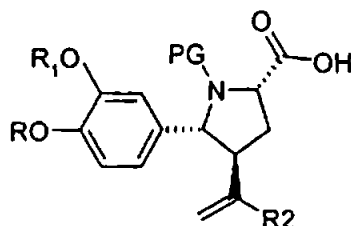
Another different approach to a compound of formula X involves as a further step or as individual synthesis the manufacture of a compound of formula XIII



(XIII)

wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III above, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV above and PG is an amino protecting group, said manufacture comprising (preferably consisting of) hydrolysis of the ester moiety of a compound of the formula VII especially synthesized as in the preceding step, to an acid.

Preferably the compound of formula XIII has the stereochemistry as shown below in formula XIII A.



(XIII A)

This conversion proceeds under standard conditions and as described e.g. in standard reference works.

The reaction is preferably conducted under basic or acidic conditions, more preferably basic conditions. Suitable bases include organic or inorganic bases, preferably inorganic bases. Examples of preferred base include LiOH, sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate. The reaction can be conducted in any suitable solvent, preferably an aqueous solvent system such as water/tetrahydrofuran, or aqueous alcohols for example methanol, ethanol water mixtures more preferably water/tetrahydrofuran. The reaction time and the temperature are chosen so as to bring the reaction to completion at a minimum time without the production of unwanted side products. Typically the reaction can be conducted at 0 ° C to reflux, preferably 0 to 40° C, more preferably 15 -30 ° C, such as room temperature, for 1 h to 48 h, preferably 6 h to 36 h, most preferably 12 h to 36 h, such as 24 h.

A compound of the formula XIII 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 manufacture of a compound of formula X as described above,

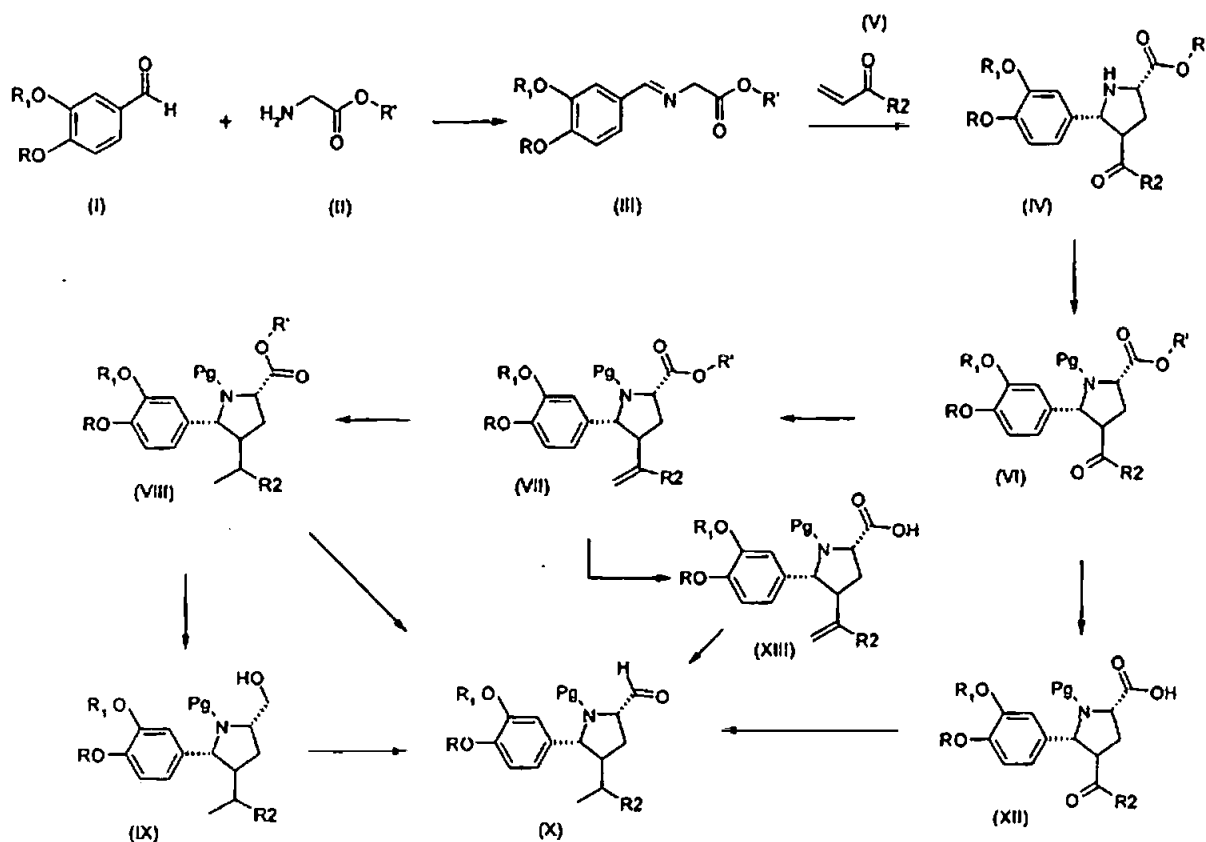
said manufacture comprising (preferably consisting of) hydrogenation of the olefin of a compound of the formula XIII, especially as synthesized as in the preceding step, followed by reduction to the aldehyde.

The hydrogenation reaction preferably takes place under conditions so as to keep the other functionalities on the molecule intact, in particular the amino protecting group PG. Hydrogenation typically takes place in the presence of a catalyst selected from a heterogeneous catalyst or a homogeneous catalyst, such as Wilkinson's catalyst, preferably a heterogeneous catalyst. Examples of the catalyst include Raney nickel, palladium/C, nickel boride, platinum metal or platinum metal oxide, rhodium, ruthenium and zinc oxide, more preferably Palladium/C, platinum metal or platinum metal oxide, most preferably palladium/C. The catalyst is preferably used in an amount of 1 to 20%, more preferably 5 to 10%. The reaction can be conducted at atmospheric or elevated pressure, such as a pressure of 2-10 bar, e.g. 5 bar, more preferably the reaction is conducted at atmospheric pressure. The hydrogenation takes place preferably in an inert solvent, more preferably in tetrahydrofuran or toluene. The reaction time and the temperature are chosen so as to bring the reaction to completion at a minimum time without the production of unwanted side products. Typically the reaction can be conducted at 0 ° C to reflux, preferably 0 to 40° C, more preferably 15 - 30 ° C, such as room temperature, for 10 min h to 12 h, preferably 20 min to 6 h, most preferably 30 min to 4 h, such as 1 to 3 h.

A yet different approach to a compound of formula X involves as a further step or as individual synthesis the reduction of the ester moiety of a compound of the formula VIII, especially as synthesized as in the preceding step, to an aldehyde.

The different methods for obtaining compounds of formula X using any of the methods described above either alone or in combination are summarized in Scheme 1 below:

44

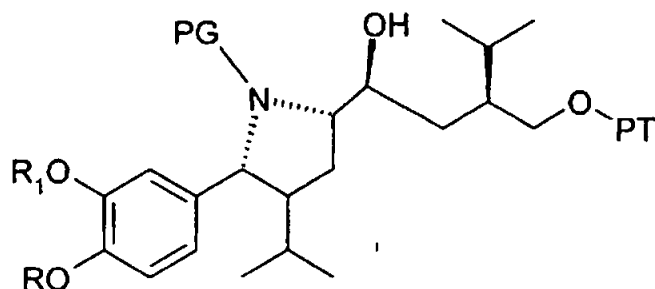


A compound of the formula X can then be further used in a number of ways in the synthesis of renin inhibitors such as aliskiren. Preferably, the compound is subjected to the steps as described in detail in GB application no. 0511686.8 as shown below. For sake of convenience the transformations are only shown for the case when  $R_2$  is methyl to give an isopropyl substituent. Although this embodiment is preferred, the transformations can be carried out equally well with compounds as prepared above where  $R_2$  has any other definition. In all of the compounds shown below the position of the substituent bearing  $R_2$  being methyl ( i.e. resulting in an isopropyl substituent) has a defined stereochemistry, preferably the S-configuration.

Thus, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, further comprises reacting a compound of the formula X as just defined under Grignard or Grignard-like conditions with a reagent prepared by reaction of a compound of the formula XIV,



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 XV,

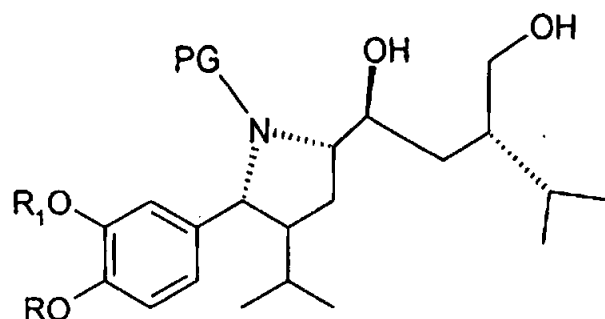


(XV)

wherein R, R<sub>1</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, such as benzyl, or a salt thereof. The diastereoselectivity of this reaction is 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)<sub>3</sub>MnLi-, or -CeX<sub>2</sub> 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<sub>3</sub>/diethyl ether complex or MgBr<sub>2</sub>, 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.

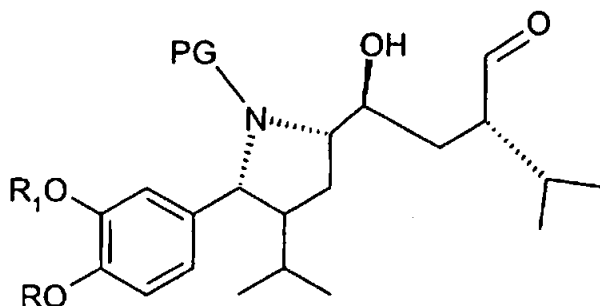
A process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, further comprises deprotecting a compound of the formula XV as just defined by removal of the hydroxy protecting group PT, for example in the case of a protecting group that can be removed by hydrogenation such as 1-phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, e.g. benzyl, by catalytic hydrogenation, to give a compound of the formula XVI,



(XVI)

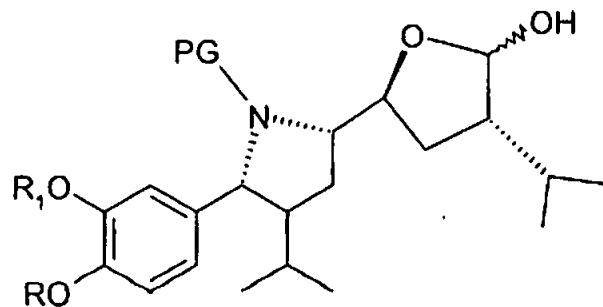
wherein  $R$ ,  $R_1$  and  $PG$  are as defined under formula III above, or a salt thereof. The deprotection takes place under standard conditions, e.g. in the case of removal of the protecting group by hydrogenation with hydrogen in the presence of a catalyst, such as a noble metal catalyst, e.g. palladium, 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.

A process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, further comprises oxidizing a compound of the formula XVI at the primary hydroxy group to an aldehyde compound of the formula XVII,



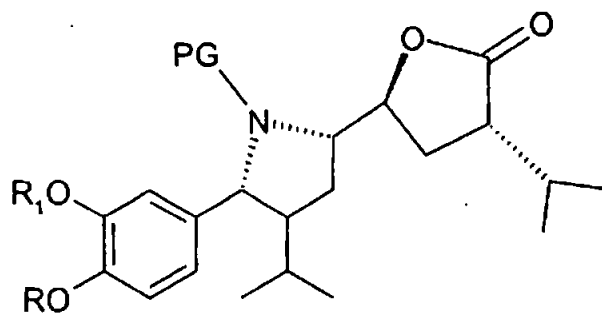
(XVII)

wherein  $R$ ,  $R_1$  and  $PG$  are as defined under formula III above, or a salt thereof, which then cyclizes spontaneously to produce a lactol of the formula XVIII,



(XVIII)

which, either in the same reaction mixture (*in situ*) or after isolation and in a separate process step, is then oxidized to a lactone of the formula XIX,

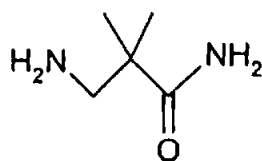


(XIX)

wherein in formula XVIII and XIX R, R<sub>1</sub> and PG are as defined for a compound of the formula III above. The oxidation of a compound of the formula XVI resulting in the lactol of the formula XVIII preferably takes place under the conditions mentioned to be preferred for oxidation of a compound of the formula IX to an aldehyde of the formula X, e.g. with SO<sub>3</sub>/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 XIX 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.

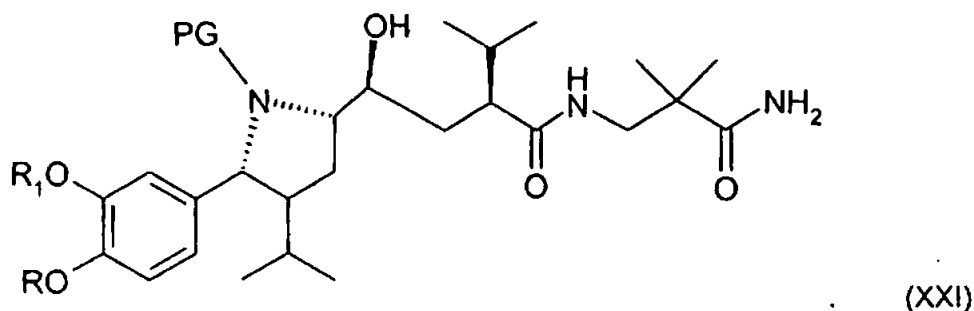
Alternatively, it can also be oxidized at the primary alcohol without effecting the secondary alcohol to compound XIX with the reagent TPAP (Tetra-N-propylammonium perruthenate, e.g. according to lit. ref., S. Ley et al. *Synthesis*, 639 (1994)). This method is particularly preferred.

In a further embodiment, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, further comprises reacting a compound of the formula XIX as just defined, or a salt thereof, with an amine of the formula XX,



(XX)

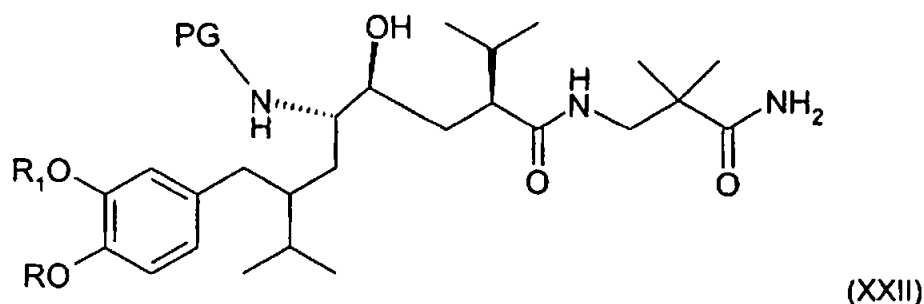
(wherein the amido nitrogen can also be protected if desired and the protecting group then be removed in the corresponding protected compound of the formula XXI), or a salt thereof, obtaining a compound of the formula XXI,



wherein R, R<sub>1</sub> and PG are as defined for a compound of the formula III, or a salt thereof.

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 a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, further comprises opening the ring in a compound of the formula XXI by reductive ring opening to a compound of the formula XXII,



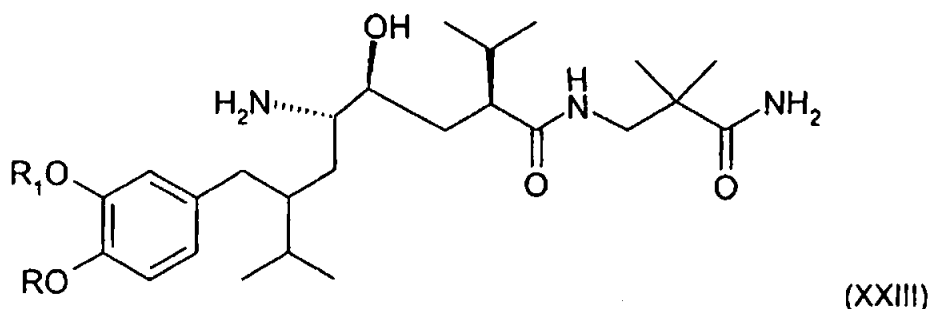
wherein R, R<sub>1</sub> and PG are as defined for a compound of the formula III, or a salt thereof.

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 (NH<sub>3</sub>) 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 tempera-

49

tures, 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).

In a further embodiment, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, further comprises deprotecting a compound of the formula XXII to give the corresponding compound of the formula XXIII,

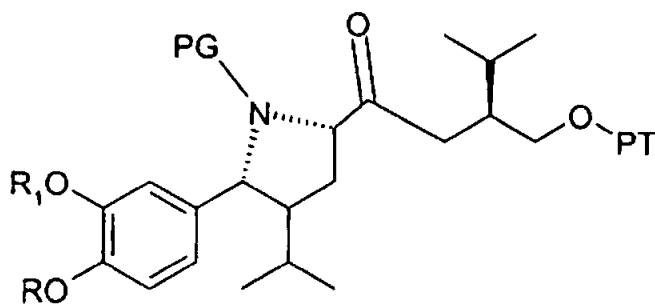


which is pharmaceutically active, especially as a renin inhibitor, wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III, or a salt thereof; and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XXIII into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XXIII or a different salt thereof. For example, if PG is (what is preferred) a C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-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.

In an aspect the process for the manufacture of a compound of the formula XXIII, or a salt thereof, comprises first opening the ring in a compound of the formula XXI as described above by reducing it selectively to a compound of the formula XXII as described above, or a salt thereof, and then deprotecting a compound of the formula XXII to give the corresponding compound of the formula XXIII, or a salt thereof, and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula XXIII into a salt or an obtainable salt into the free compound of the formula XIII or a different salt thereof.

Alternatively, as a second embodiment, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula XI (which can be obtained as described above or by first oxidizing a compound of the formula IX, 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 X further to the carbonic acid of the formula XI, 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 XI is first described) wherein R, R<sub>1</sub> 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 or a carbonyl imidazolidine, and then reacting it with a metallo-organic derivative of a compound of the formula XIV as defined above, especially a zinc or magnesium derivative, to a compound of the formula XXIV,



(XXIV)

wherein R, R<sub>1</sub> and PG are as defined for a compound of the formula III and PT is as defined for a compound of the formula XIV, or a salt thereof.

The activating of the carboxyl group in a compound of the formula XI 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 XI reactive esters (such as the hydroxybenzotriazole (HOBt), pentafluorophenyl, 4-nitrophenyl or N-hydroxysuccinimide ester), imidazolidine, acid halogenides (such as the 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 XI 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 XI *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 XIV, especially a zinc 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 XIV with an aldehyde of the formula X.

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

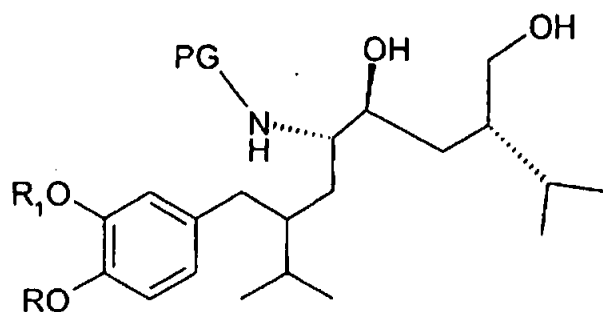
The reduction under stereoselective conditions preferably takes place in the presence of a stereoselective reductant, such as  $\text{LiAlH}(\text{O-tert-butyl})_3$ ,  $\text{LiBH}(\text{sec-butyl})_3$  (Selectride®), potassium selectride, or borohydride/oxazaborolidine ("CBS-catalysts" originally based 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-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, e.g. benzyl, by catalytic

hydrogenation, for example under conditions analogous to those mentioned above for deprotection of a compound of the formula XV.

A compound of the formula XVI can be further reacted to a compound of the formula XVIII, 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 XXIII, or a salt thereof.

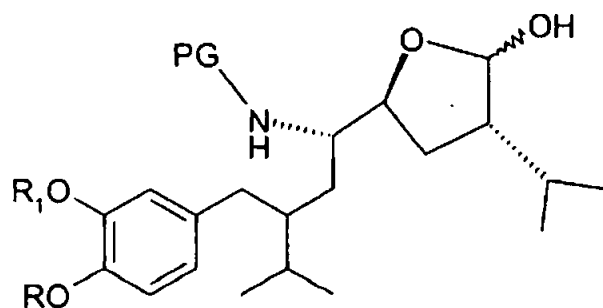
Alternatively, a compound of the formula XVI as defined above, or a salt thereof, obtainable or preferably obtained either according to the first or the second embodiment of the invention, can be further reacted to a compound of the formula XXV,



(XXV)

wherein  $R$ ,  $R_1$  and  $PG$  are as defined for a compound of the formula III, or a salt thereof, by reductive ring opening of the pyrrolidine ring. The reductive ring opening preferably takes place under conditions as those mentioned above for the ring opening in a compound of the formula XXI.

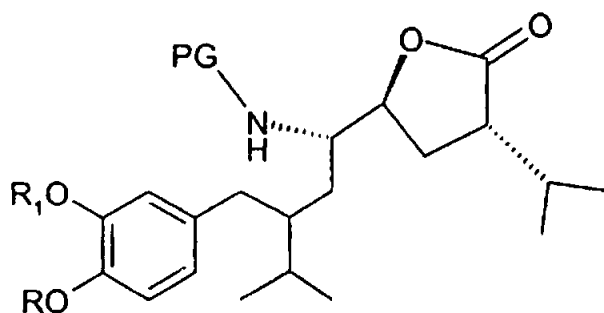
A compound of the formula XXV can then be oxidized in a further embodiment of said first or second embodiment in a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, (comparably as a compound of the formula XVI via an aldehyde with opened pyrrolidine ring analogous to a compound of the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



(XXVI)



wherein R, R<sub>1</sub> and PG are as defined for a compound of the formula III, or a salt thereof, which, either in the same reaction mixture (*in situ*) or after isolation, is then oxidized to a lactone of the formula XXVII

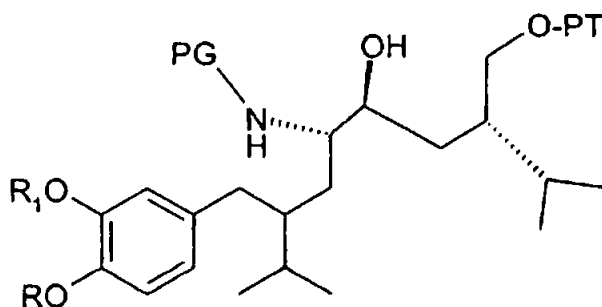


(XXVII)

wherein R, R<sub>1</sub> 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 XVII to a compound of the formula XIX.

A compound of the formula XXVI can then, in a further embodiment of said first or second embodiment in a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, be reacted with a compound of the formula XX 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 XXII as described above, or a salt thereof. The latter can then be deprotected as described above to give the final product of the formula XXIII described above, or a salt thereof.

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



(XXVIII)

79

wherein R, R<sub>1</sub> and PG are as defined for a compound of the formula III and PT is a hydroxy protecting group, or a salt thereof, wherein PG = benzyloxycarbonyl and PT is benzyl or wherein PG is hydrogen and PT is benzyl are preferred. The reductive ring opening preferably takes place under conditions as those mentioned above for the ring opening in a compound of the formula XXI. A compound of the formula XXVIII, or a salt thereof, can then be reacted in analogy to a compound of the formula XXI above by removal of the protecting group to give a compound of the formula XXV as described above, or a salt thereof, which can then be further transformed e.g. via compounds XXVI and XXVII and XXII and preferably under analogous reaction conditions, or in each case a salt thereof, to a compound of the formula XXIII as defined above, or a salt thereof.

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

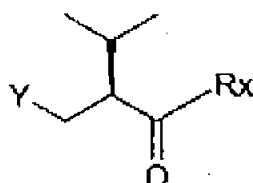
In a further embodiment of said fourth embodiment, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises oxidising a compound of the formula XXVI, or a salt thereof, to give a lactone compound of the formula XXVIII, or a salt thereof, as described above (preferably under reaction conditions analogous to those for oxidation of a compound of the formula XVIII to a compound of the formula XIX 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 XX, to give a compound of the formula XXII as described above, or a salt thereof, which can then, in a further embodiment of said fourth embodiment, be deprotected into a compound of the formula XXIII, or a salt thereof, as described above, preferably under analogous conditions as described above for the deprotection of a compound of the formula XXII.

In a fifth embodiment, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula XIX as described above, or a salt thereof, by

reductive ring opening to give a compound of the formula XXVII, or a salt thereof, as described above. The reductive ring opening preferably takes place under conditions as those mentioned above for the ring opening in a compound of the formula XXI.

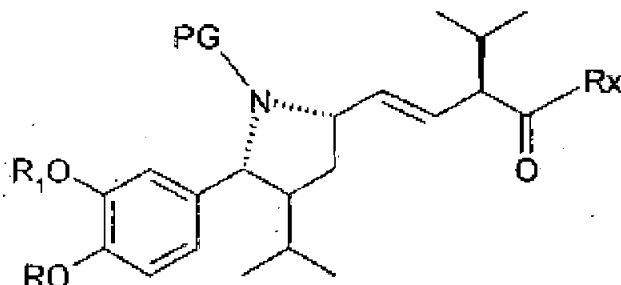
In a further embodiment of said fifth embodiment, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula XXVII, or a salt thereof, with a compound of the formula XX, or a salt thereof, as described above, preferably under reaction conditions analogous to those mentioned above for reaction of a compound of the formula XIX with a compound of the formula XX, to give a compound of the formula XXII 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 XXIII, or a salt thereof, as described above, preferably under reaction conditions analogous to those described above for deprotection of a compound of the formula XXII.

In a sixth embodiment, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula X as described above, or a salt thereof, with a compound of the formula XXIX,



(XXIX)

wherein Y is  $\text{Ph}_3\text{P}^+$  or  $(\text{AlkO})_2\text{P}(\text{O})$  wherein Alk is preferably alkyl, e.g.  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -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 XXX,

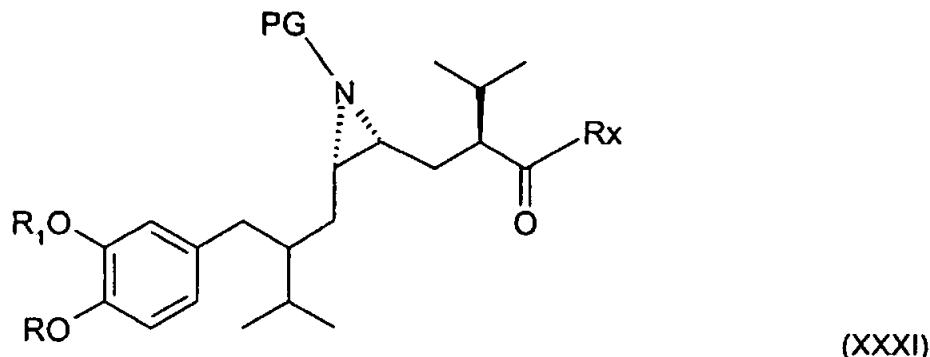


(XXX)

wherein R, R<sub>1</sub> and PG are as defined for a compound of the formula III and Rx is as defined for a compound of the formula XXIX; or a salt thereof. 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, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula XXX, or a salt thereof, under reductive opening of the pyrrolidine ring and formation of an aziridino ring in formula XXX to give a compound of the formula XXXI,



wherein R, R<sub>1</sub> and PG are as defined for a compound of the formula III and Rx is as defined for a compound of the formula XXIX, or a salt thereof. The reductive ring opening preferably takes place under conditions as those mentioned above for the ring opening in a compound of the formula XXI.

In a further embodiment of said sixth embodiment, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula XXXI, or a salt thereof, under ring opening to give a compound of the formula XXVII, 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 XXVII, or a salt thereof, can then, in a further preferred embodiment of the sixth embodiment, be converted into a compound of the formula XXII as described above, or a salt thereof, by reacting it with a compound of the formula XX as defined above to a compound of the formula XXII as defined above, pre-

ferably under reaction conditions analogous to those mentioned above; which, in a further preferred embodiment of the sixth embodiment, can then be deprotected to a compound of the formula XXIII, or a salt thereof, preferably under conditions analogous to those described above for deprotection of a compound of the formula XXII.

In yet a further embodiment of said sixth embodiment, a process for the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren, comprises reacting a compound of the formula XXXI, 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 XXII, or a salt thereof. The latter can then, in a further preferred embodiment of this version of the sixth embodiment, be deprotected to a compound of the formula XXIII, or a salt thereof, preferably under conditions analogous to those described above for deprotection of a compound of the formula XXII.

All these different synthesis routes show that by providing the compound of the formula X in a more efficient manner, this central intermediate is useful to obtain renin inhibitors in a number of possible synthesis routes especially for the synthesis of renin inhibitors such as aliskiren.

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 yielding 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 " $\text{C}_1\text{-C}_7$ -" 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  $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkyl, for example, is n-pentyl, n-hexyl or n-heptyl or preferably  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -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-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, such as trifluoromethyl, 2,2-difluoroethyl or 2,2,2-trifluoroethyl.

Alkyl preferably has up to 20 carbon atom and is more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-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  $\omega$ -position), with an alkyloxy (= alkoxy) group wherein alkyl is as defined above, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-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 selectively, 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

59

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 a alkanesulfonyloxy, especially C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkanesulfonyloxy, e.g. methanesulfonyloxy, haloalkanesulfonyloxy, especially halo-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkanesulfonyloxy, 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 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkynyl, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, such as trifluoromethyl, halo, especially fluoro, chloro, bromo or iodo, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy, phenoxy, naphthyloxy, phenyl- or naphthyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoyloxy, phenyl- or naphthyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoyloxy, amino, mono- or di-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, phenyl,

naphthyl, phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, naphthyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoyl and/or phenyl- or naphthyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkanoyl)-amino, carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxycarbonyl, phenoxy carbonyl, naphthyloxycarbonyl, phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyloxycarbonyl, naphthyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl and/or naphthyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, cyano, sulfo, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl and/or naphthyl-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl)-aminosulfonyl and nitro.

Salts are especially the pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula XXIII 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 XXIII 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 XXIII 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 XXIII are employed (where applicable comprised in pharmaceutical preparations), and these are therefore preferred at least in the case of compounds of the formula XXIII.

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 XXIII, 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 XXIII, 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, II, and/or V mentioned herein, intermediates are especially compounds of the formula III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII and/or XIII.

The invention relates to methods of synthesis of the intermediates of the formula III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII and/or XIII mentioned above from their respective precursors as mentioned above. The invention relates also to methods of synthesis of the intermediates of

the formula III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII and/or XIII 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 XXIII, 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 XXIII, 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.

In the following, the definitions of the substituents of the compounds described therein are provided including preferred embodiments. Each of the definition for one substituent, in particular a preferred definition, can be combined with any definition for the other substituents, in particular their preferred definitions.

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably alkyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, especially methyl.

R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl; preferably alkoxyalkyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, especially 3-methoxypropyl.

R<sub>2</sub> is alkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, especially methyl. Alternatively R<sub>2</sub> is preferably a chiral alkyl, such as D or L-menthyl.

R' is alkyl or aralkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl phenyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl, especially ethyl.

#### 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, in particular in the examples, 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 XXIII 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/I, 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 tetrahydrofuran 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 alkanoic 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:

The following amino acid esters are new compounds

**Amino acetic acid-4-nitrobenzyl ester hydrochloride:** To a solution of N-tert-butoxycarboxyamino acetic acid (8.76g) in 3.5mL of acetonitrile at room temperature is added 8.42g of 4-nitrobenzylalcohol. To the clear solution is added 0.18g of N,N-dimethylaminopyridine and a solution of 11.86g of dicyclohexylcarbodiimide in 15mL of acetonitrile within 15 minutes maintaining the temperature at 20°C. The resulting suspension is stirred for 2 hours at room temperature and cooled to 0°C and filtered. The solid is washed with 40mL of acetonitrile in 4 portions. To the filtrate is added 38.5mL of a 3.9M solution of hydrochloric acid in ethyl acetate within 20 minutes maintaining the temperature at room temperature. The resulting suspension is stirred for 1 hour at room temperature and the solid collected by filtration. The solid is washed with 80mL of acetonitrile and dried in vacuum to give 11.9g of the title compound. <sup>1</sup>H-NMR, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 8.70-8.50(3H, Brs, NH<sub>3</sub>), 8.25(2H, m, Ph), 7.70(2H, m, Ph), 5.40(2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.93(2H, s, CH<sub>2</sub>).

In a similar fashion the following glycine esters can be prepared

**Amino acetic acid {1(R)-hydroxy-phenylacetic acid methyl ester} ester hydrochloride.** <sup>1</sup>H-NMR, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 8.75-8.60(3H, Brs, NH<sub>3</sub>), 7.50-7.25(5H, m, Ph), 6.10(1H, s, CH), 4.25-4.00(2H, m, CH<sub>2</sub>N), 3.63(3H, s, CH<sub>3</sub>O)

**Amino acetic acid {1(S)-hydroxy-phenylacetic acid methyl ester} ester hydrochloride.** <sup>1</sup>H-NMR, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 8.75-8.60(3H, Brs, NH<sub>3</sub>), 7.50-7.25(5H, m, Ph), 6.10(1H, s, CH), 4.25-4.00(2H, m, CH<sub>2</sub>N), 3.63(3H, s, CH<sub>3</sub>O).

**Amino acetic acid benzhydryl ester hydrochloride.**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $d^6$ -DMSO: 8.50-8.30(3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 7.50-7.30(10H, m, 2 x Ph), 6.95(1H, s, CH), 3.70-3.50(2H, Brs,  $\text{CH}_2$ ).

**Amino acetic acid adamantan-1-ylmethyl ester hydrochloride.**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.60-8.30(3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 3.83(2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.78(2H, Brs,  $\text{CH}_2$ ), 2.00-1.50(15H, m).

**Amino acetic acid {2(S)-hydroxyphenylethyl} ester hydrochloride.**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $d^6$ -DMSO: 8.55-8.35(3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 7.45-7.25(5H, m, Ph), 5.95(1H, q, CH), 3.90-3.75(2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.50(3H, d,  $\text{CH}_3$ ).

**Amino acetic acid {2(R)-hydroxyphenylethyl} ester hydrochloride.**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $d^6$ -DMSO: 8.55-8.35(3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 7.45-7.25(5H, m, Ph), 5.95(1H, q, CH), 3.90-3.75(2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.50(3H, d,  $\text{CH}_3$ ).

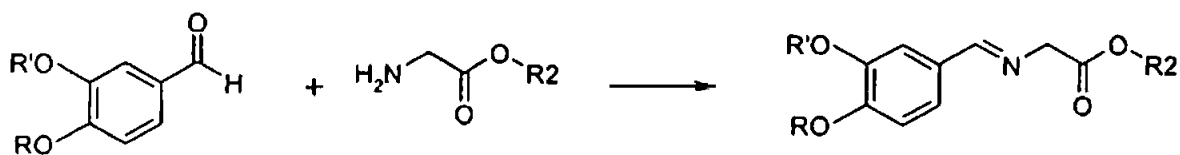
**Amino acetic acid (1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester hydrochloride.**

$^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $d^6$ -DMSO: 4.63(1H, td, CHO), 3.55(2H, s,  $\text{NCH}_2$ ), 1.85(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.65(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.55-1.25(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.15(2H, m, 2 x CH), 0.85(3H, d, Me), 0.46(6H, d,  $\text{Me}_2$ ).

**Amino acetic acid (1S, 2R, 5S)-5-methyl-2-(1-methyl-1-phenylethyl)-cyclohexyl ester hydrochloride.**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $d^6$ -DMSO: 8.60-8.30(3H, m,  $\text{NH}_3$ ), 7.30(3H, m, Ph), 7.10(2H, m, Ph), 4.80(1H, m, CHO), 3.33(2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.62(1H, d, CH), 2.05(1H, m, CH), 1.70-0.80(15H, m).

**Amino acetic acid (S)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester hydrochloride.**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $d^6$ -DMSO: 8.40-8.20(3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 4.69(1H, m, CHO), 3.38(2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.30(4H, s, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1.80-0.80(12H, m).

**Amino acetic acid isopropyl ester hydrochloride.**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $d^6$ -DMSO: 8.60-8.40(3H, Brs,  $\text{NH}_3$ ), 5.00(1H, m, CHO), 4.37(2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.75(2H, Brs,  $\text{CH}_2$ ), 3.37(3H, s, MeO), 2.15(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.34(6H, d, 2 x Me).



**{[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid ethyl ester, IIIa: R2 = Et**

Glycine ethyl ester hydrochloride salt (6.98g, 0.05mol) is suspended in 100 mL of methylene chloride. To the suspension is added a solution of 11.2g (0.05mol) of 4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzaldehyde in 10mL of methylene chloride followed by 0.5mol of anhydrous magnesium sulphate. Triethylamine (5.31g, 0.052mol) is added within 15

minutes. The suspension is stirred for 24 hours at room temperature and filtered. The solvent is removed in vacuum at room temperature and the residue suspended in tert-butylmethyl ether and stirred for 2 hours and filtered. The solvent is removed in vacuum at room temperature to yield the imine IIIa as a pale yellow oil.  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.10(1H, s), 7.40(1H, m), 7.15(1H, m), 6.78(1H, m), 4.28(2H, s), 4.18(2H, q), 4.10(2H, t), 3.82(3H, s), 3.50(2H, t), 3.25(3H, s), 2.05(2H, m), 1.10(3H, t).

**[[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino]-acetic acid tert-butyl ester, IIIa:** prepared as above.  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.18(1H, s), 7.50(1H, m), 7.22(1H, m), 6.90(1H, m), 4.30(2H, s), 4.20(2H, t), 3.92(3H, s), 3.59(2H, t), 3.37(3H, s), 2.14(2H, m), 1.52(9H, s).

**[[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino]-acetic acid (1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester IIIa:** prepared as above.  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.50(1H, s), 7.39(1H, m), 7.25(1H, m), 7.00(1H, m), 4.65(1H, td), 4.34(2H, ABq), 4.09(2H, t), 3.82(3H, s), 3.47(2H, t), 3.35(3H, s), 2.05-1.80(4H, m), 1.63(2H, m), 1.55-1.35(4H, m), 1.10-0.95(5H, m), 0.85(6H, d), 0.62(3H, d).

**[[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino]-acetic acid benzyl ester IIIa:** prepared as above.  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.20(1H, s,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.52(1H, m, Ph), 7.45-7.30(4H, m, Ph), 7.20(1H, m, Ph), 6.90(2H, m, Ph), 5.25(2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.45(2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.20(2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.93(3H, s, MeO), 3.60(2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.36(3H, s, MeO), 2.15(2H, m,  $\text{CH}_2$ ).

**[[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino]-acetic acid isopropyl ester IIIa:** prepared as above.  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.20(1H, s,  $\text{CHN}$ ), 7.51(1H, m, Ph), 7.21(1H, m, Ph), 6.90(1H, s, Ph), 5.12(1H, m, CHO), 4.37(2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.18(2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.93(3H, s, MeO), 3.58(2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.37(3H, s, MeO), 2.15(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.28(6H, d, 2 x Me).

**[[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino]-acetic acid (1S, 2R, 5S)-5-methyl-2-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-cyclohexyl ester IIIa:** prepared as above.  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.00(1H, s,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.45(2H, m, Ph), 7.35-7.25(5H, m, Ph), 7.18(2H, m, Ph), 7.00(1H, m, Ph), 6.88(2H, m, Ph), 4.40(1H, m, CHO), 4.20(4H, m, 2 x  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.900(3H, m, MeO), 3.55(5H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$  + MeO), 3.35(3H, d, Me), 3.10(3H, q,  $\text{CH}_3$ ), 2.20-1.40(8H, m), 1.35(6H, s, 2 x Me), 0.90(3H, d,  $\text{CH}_3$ ).

**[[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino]-acetic acid (R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester IIIa:** prepared as above.  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.18(1H, s,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.50(1H, m, Ph), 7.18(1H, m, Ph), 6.39(1H, m, Ph), 4.77(1H, dd, CHO), 4.37(2H, s,

CH<sub>2</sub>), 4.19(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93(3H, s, MeO), 3.60(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.38(3H, s, MeO), 3.10(1H, q, CH), 2.14(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.9-1.65(4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.58(1H, m, CH), 1.42(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.31-1.5(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.00(3H, s), 0.85(6H, m, 2 x Me).

**{[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid (S)-1-phenyl-ethyl ester IIIa:** prepared as above. <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.18(1H, s, CH=N), 7.49(1H, m, Ph), 7.90-7.25(4H, m, Ph), 7.19(1H, m, Ph), 6.90(1H, m, Ph), 6.00(1H, q, CHO), 4.40(2H, ABq, CH<sub>2</sub>N), 4.19(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93(3H, s, MeO), 3.60(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.39(3H, s, MeO); 3.10(1H, q, CHO), 2.15(2H, m, CH<sub>2</sub>O), 1.60(3H, d, CH<sub>3</sub>).

**{[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid (S)-1-phenyl-ethyl ester IIIa:** prepared as above. <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.18(1H, s, CH=N), 7.49(1H, m, Ph), 7.90-7.25(4H, m, Ph), 7.19(1H, m, Ph), 6.90(1H, m, Ph), 6.00(1H, q, CHO), 4.40(2H, ABq, CH<sub>2</sub>N), 4.19(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93(3H, s, MeO), 3.60(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.39(3H, s, MeO); 3.10(1H, q, CHO), 2.15(2H, m, CH<sub>2</sub>O), 1.60(3H, d, CH<sub>3</sub>).

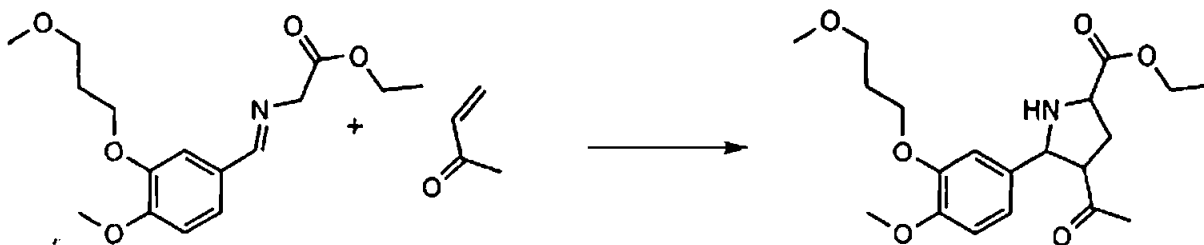
**{[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid {(S)-mandelic acid methylester} ester IIIa:** prepared as above. <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.22(1H, s, CHN), 7.55-7.31(5H, m, Ph), 7.20(1H, m, Ph), 6.85(2H, m, Ph), 6.05(1H, s, CHO), 4.55(2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4.15(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.90(3H, s, MeO), 3.74(3H, s, MeO), 3.56(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.35(3H, s, MeO), 2.15(2H, m, CH<sub>2</sub>).

**{[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid 4-nitrobenzyl ester IIIa:** prepared as above. <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.31(1H, s, CHN), 8.23(2H, m, Ph), 7.40(2H, m, Ph), 7.40(1H, m, Ph), 7.28(1H, m, Ph), 7.03(1H, m, Ph), 5.32(2H, s, PhCH), 4.50(2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4.05(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.82(3H, s, MeO), 3.48(2H, t, CH<sub>2</sub>O) 3.21(3H, s, MeO), 1.95(2H, m, CH<sub>2</sub>).

**{[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid 4-nitrobenzyl ester IIIa:** prepared as above. <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.20(1H, s, CHN), 7.51-7.20, 11H, 2 x Ph), 7.00(1H, s, CH), 6.90(2H, m, Ph), 4.51(2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4.19(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93(3H, s, MeO), 3.58(2H, t, CH<sub>2</sub>O) 3.35(3H, s, MeO), 2.14(2H, m, CH<sub>2</sub>).

**{[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid 1-adamantylmethyl ester IIIa:** prepared as above. <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.20(1H, s, CHN), 7.51(1H, m, Ph), 7.21(1H, m, Ph), 6.90(2H, m, Ph), 4.41(2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4.19(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.91(3H, s, MeO), 3.80(2H, s, CH<sub>2</sub>O), 3.58(2H, t, CH<sub>2</sub>O) 3.38(3H, s, MeO), 2.14(2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.00(3H, Brs, 3 x CH), 1.75-1.55(10H, m, 5 x CH<sub>2</sub>).

**4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester, IVa:**



A solution of {[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid ethyl ester, IIIa (14.9g, 0.0482mol) in 100mL of toluene is treated with 3.04g (0.0434mol) of methyl vinyl ketone. The mixture is cooled to 0°C and silver acetate (12.1g) is added. A solution of triethylamine (5.4g, 0.053mol) in 10mL of toluene is added and the mixture warmed to room temperature. The reaction is stirred for 3.5 hours and filtered. The solvent is removed in vacuum to give an oil. This oil can be purified on silica-gel eluting with heptane/ethyl acetate mixtures to give the free pyrrolidine IVa. <sup>1</sup>H-NMR, CDCl<sub>3</sub>: 6.80-6.70(3H, m), 4.21(1H, d), 4.10(2H, t), 4.05(2H, t), 3.85(1H, t), 3.78(3H, s), 3.48(2H, t), 3.35(1H, m), 3.30(3H, s), 2.50-2.30(2H, m, becomes 1H on D<sub>2</sub>O exchange), 2.21(1H, m), 2.05(2H, m), 1.50(3H, s), 1.10(3H, t).

**4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride salt, IVa(HCl):**

The oil from above is re-dissolved in 200mL of toluene cooled to 0°C and a solution of HCl gas in ethyl acetate (25.3mL of a 4.0M solution) is added drop wise. A thick white suspension is formed which is stirred for 30 minutes at room temperature. The suspension is filtered and the solid washed with 300mL of ethyl acetate in three portions. The solid is dried in vacuum at 30°C for 24 hours to give the hydrochloride salt containing triethylamine hydrochloride. <sup>1</sup>H-NMR (of 4.HCl salt), CDCl<sub>3</sub>: 6.85-6.75(3H, m), 5.35(1H, d), 4.70(1H, dd), 4.39(2H, m), 4.10(2H, t), 3.85(3H, s), 3.78(1H, m), 3.55(2H, t), 3.35(3H, s), 2.80-2.65(2H, m), 2.10(2H, m), 1.85(3H, s), 1.39(3H, t). can be prepared.

In a similar fashion **4-(S)-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid t-butyl ester, IVa** is prepared as a racemate from {[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid tert-butyl ester. <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.85-6.80(3H, m, Ph), 4.53(1H, d, PhCHN), 4.10(2H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.85-3.80(4H, m, MeO + NCH), 3.58(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.41(1H, m, CHCO), 3.35(3H, s, MeO), 2.30(2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.10(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.65(3H, s, Me), 1.54(9H, s, tBu) can be prepared. The 4-acetyl epimer can also be isolated from this reaction: **4-(R)-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid t-butyl ester**, <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>:

6.85(3H, m, Ph), 4.70(1H, d, PhCHN), 4.10(3H, m, CH<sub>2</sub>O+PhCHN), 3.85(3H, s, MeO), 3.58(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.36(4H, s, MeO +CH), 2.26(1H, m, CH), 2.15-2.00(3H, m, CH<sub>2</sub> + CH), 1.63(3H, s, Me), 1.50(9H, s, tBu).

**(2S, 4S, 5R) - 4 - Acetyl - 5 - [4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid t-butyl ester.**

Silver acetate (0.085g, 0.51mmol) and 267.2mg of (R)-QUINAP are suspended in 30 mL of dry tetrahydrofuran at room temperature. The mixture is stirred for two hours in the dark after which time a clear solution forms. This catalyst solution is then added to a solution of 6.41g of {[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid tert-butyl ester in 55 mL of tetrahydrofuran at -30°C within 5 to 10 minutes. Methylvinyl ketone (1.33g) and Hünig's base (0.246g) are added and the reaction stirred in the absence of light for 5 days at -30°C.

A solution of ammonium chloride (20mL, 27%ig) is added and the mixture warmed to room temperature. Ethyl acetate (100m L) and water (10mL) are added and the mixture stirred for 15 minutes at room temperature. The organic phase is separated and washed with brine and dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure to give an oil.

The oil is dissolved in a 1:1 mixture of tert-butylmethyl ether and ethyl acetate and stirred at room temperature for 24 hours, filtered and the solvent removed in vacuum. The residue (7.56g) is then taken up in 30mL of di-isopropylether and the suspension stirred for 2 hours at room temperature. The solid is collected by filtration and washed with 2 x 9mL of di-isopropylether and dried at 30°C in vacuum overnight to give 4g of the desired compound with an %ee of 79%. A second re-crystallisation from di-isopropylether raises the %ee to >97%.  $[\alpha]_D = +47.1^\circ$  (1% CHCl<sub>3</sub>).

Replacement of (R)-QUINAP with (S)- QUINAP produces the other enantiomer, **(2R, 4R, 5S) - 4 - Acetyl - 5 - [4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid t-butyl ester**,  $[\alpha]_D = -47.1^\circ$  (1% CHCl<sub>3</sub>).

**(2S, 4S, 5R) - 4 - Acetyl - 5 - [4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester and (2R, 4R, 5S) - 4 - Acetyl - 5 - [4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester.** A solution of 13.7g of {[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid (1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester in 50mL of toluene is treated with 2.10g of Methylvinyl ketone at room temperature. Silver acetate (0.15g), triphenylphosphine (0.24g) and quinine

(0.29g) are added sequentially and the mixture stirred in the absence of light for 24 hours at room temperature. A solution of ammonium chloride (25mL, 27%) and 10mL of water is added and the mixture extracted. The organic phase is separated and the solvent removed in vacuum to give a semi-solid. This is stirred in 150mL of tert-butylmethyl ether at room temperature, filtered and the solid washed with 2x 20mL of tert-butylmethyl ether and dried in vacuum to give 4.69g of the desired compounds as a mixture of diastereoisomers, around 78%ee of the desired (2S, 4S, 5R) - 4 - Acetyl - 5 - [4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester being present. The mother liquor was evaporated to give a semi solid, which is stirred for 2 hours at room temperature in 50mL of di-isopropylether. Filtration and drying produced 2.92g of a solid containing around 65%ee of the other diastereoisomer.

The solid containing 78%ee of (2S, 4S, 5R) - 4 - Acetyl - 5 - [4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester, (4.10g) is dissolved in 120mL of isopropanol at 70°C and filtered. The solid is washed with 2 x 20mL of hot isopropanol and the filtrate cooled to room temperature within 4 hours and stirred for a further 4 hours. The solid is collected by filtration and washed twice with 20mL of isopropanol. After drying for 24 hours at 35°C in vacuum 2.19g of (2S, 4S, 5R) - 4 - Acetyl - 5 - [4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester is obtained with a specific rotation of -66° (1% in chloroform) and a M.Pt. of 136.4°C corresponding to an ee of 99%. <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub> 6.90-6.80(3H, m, Ph), 4.90-4.79(1H, td, CHO), 4.53(1H, d, PhCHN), 4.12(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.95-3.86(1H, m, NCHCO), 3.86(3H, s, MeO), 3.59(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.44(1H, m, CHCO), 3.38(3H, s, MeO), 2.43-2.25(2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.11(3H, m, CH<sub>2</sub> + CH), 1.95(1H, m, CH), 1.72(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.66(3H, s, COCH<sub>3</sub>), 1.61-1.40(2H, m), 1.17-0.99(2H, m), 0.97-0.88(7H, m, <sup>1</sup>Pr + CH), 0.82(3H, d, Me)

The other isomer may be obtained by re-crystallisation of 65%ee material from 100mL of hot di-isopropylether. (2R, 4R, 5S) - 4 - Acetyl - 5 - [4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid (1R, 2S, 5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl ester, 1.53g with a specific rotation of -13.4° (1% in chloroform), corresponding to an %ee of 87%. <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub> 6.85(3H, m, Ph), 4.83(1H, td, J = 11 & 4 Hz, CHO), 4.53(1H, d, J = 8.1Hz, PhCHN), 4.11(1H, td, J = 6.58 & 2.5Hz, CHO), 3.91(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.86(3H, s, MeO), 3.59(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.44(1H, m, CHCO), 3.38(3H, s, MeO), 2.95-2.50(1H, Brs, NH), 2.36(2H, ABq, CH<sub>2</sub>), 2.11(3H, m, CH<sub>2</sub> + CH), 1.96(1H, m, CH), 1.72(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.67(3H, s, COCH<sub>3</sub>), 1.60-1.42(2H, m), 0.93(6H, m, <sup>1</sup>Pr), 0.83(3H, d, Me)

In a similar fashion **4(R)-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid benzhydryl ester, IVa** is prepared as a racemate from {[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid benzhydryl ester.  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 7.45-7.25(10H, m, Ph), 7.01(1H, Brs, NH), 6.80(3H, m, Ph), 4.55(1H, d, NCHCO), 4.10-4.03(3H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.45(1H, q, CHCO), 3.35(3H, s, MeO), 2.45(1H, dd, CH), 2.35(1H, dd, CH), 2.10-2.05(5H, m,  $\text{CH}_2 + \text{CH}_3$ ), 1.65(3H, s,  $\text{CH}_3$ ). The epimer at the 4 position, **4(S)-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid benzhydryl ester**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 7.40-7.25(10H, m, Ph), 6.941(1H, Brs, NH), 6.80(3H, m, Ph), 4.68(1H, d, NCHCO), 4.35(1H, dd, PhCHN), 4.10-4.03(3H, m,  $\text{CH}_2\text{O} + \text{CH}$ ), 3.85(3H, s, MeO), 3.8(2H, t,  $\text{CH}_2\text{C}$ ), 3.38-3.30(4H, m, MeO + CHCO), 2.75(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.08(5H, m,  $\text{CH}_2 + \text{CH}_3$ ), 1.58(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), can also be isolated from this reaction.

In a similar fashion, **4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid 4-nitrobenzyl ester**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 7.40(5H, m, Ph), 7.05(1H, m, Ph), 6.95(1H, m, Ph), 6.82(1H, m, Ph), 5.22(2H, m,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.21(1H, d, PhCHN), 4.15-4.00(3H, m,  $\text{CH}_2\text{O} + \text{CHN}$ ), 3.86(3H, s, MeO), 3.57(2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.35(3H, s, MeO), 3.10(1H, m, CHCO), 2.75-2.25(3H, m,  $\text{CH}_2 + \text{NH}$ ), 2.12(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.00(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), can be prepared.

In a similar fashion, **4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid adamantan-1-ylmethyl ester**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : was not formed.

In a similar fashion, **4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid (S)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester hydrochloride**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{d}^6\text{DMSO}$ : 9.50-9.20(2H, Brs  $\text{NH}^+_2$ ), 7.45(1H, m, Ph), 7.25-7.10(2H, m, Ph), 4.95-4.70(3H, m,  $\text{CHO} + \text{PhCHN} + \text{NCHCO}$ ), 4.20(2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.95(3H, s, MeO), 3.65(2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.51(3H, s, MeO), 3.25(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.09(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.30(3H, s, Me), 2.2(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.15(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.05-1.65(3H, m), 1.10(3H, s, Me), 0.95(3H, s, Me), can be prepared.

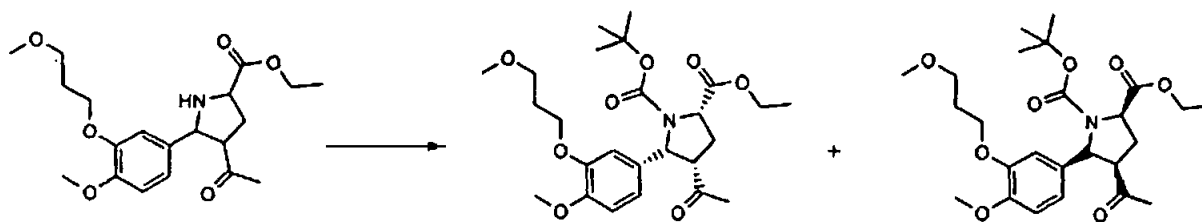
In a similar fashion, **4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid (R)-methoxycarbonyl-phenyl-methyl ester**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{d}^6\text{DMSO}$ : 7.80-7.35(6H, m,  $\text{NH}^+_2 + \text{Ph}$ ), 7.30-7.15(3H, m, Ph), 6.85(1H, m, Ph), 6.12(1H, s, CHO), 4.30-4.10(3H, m,  $\text{CH}_2\text{O} + \text{PhCH}$ ), 3.90(3H, s, MeO), 3.81(3H, m, MeO), 3.60(2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.40(3H, s, MeO), 3.20(1H, m, CHCO), 2.20(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), can be prepared.

In a similar fashion, **4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid benzyl ester, IVa** is prepared as a racemate from {[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid benzyl ester.  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$

CDCl<sub>3</sub>: 7.40(5H, m, Ph), 7.05(1H, m, Ph), 6.95(1H, m, Ph), 6.82(1H, m, Ph), 5.22(2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 4.21(1H, d, PhCHN), 4.15-4.00(3H, m, CH<sub>2</sub>O + CHN), 3.86(3H, s, MeO), 3.57(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.35(3H, s, MeO), 3.10(1H, m, CHCO), 2.75-2.25(3H, m, CH<sub>2</sub> + NH), 2.12(2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.00(3H, s, CH<sub>3</sub>), can be prepared.

In a similar fashion using (R)-QUINAP, (2S, 4S, 5R)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid isopropyl ester, <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.89-6.79(3H, m, Ph), 5.15(1H, m, CHO), 4.52(1H, d, PHCHN), 4.11(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.85(3H, s, MeO), 3.60(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.41(1H, m, CHCO), 3.48(3H, s, MeO), 2.39(1H, ddd, CH), 2.29(1H, ddd, CH), 2.12(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.30(6H, 2 overlapping d, 2 x Me), can be prepared. The epimer (2R, 4R, 5S)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid isopropyl ester, can also be isolated; <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.89-6.79(3H, m, Ph), 5.15(1H, m, CHO), 4.52(1H, d, PHCHN), 4.11(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.85(3H, s, MeO), 3.60(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.41(1H, m, CHCO), 3.48(3H, s, MeO), 2.39(1H, ddd, CH), 2.29(1H, ddd, CH), 2.12(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.30(6H, 2 overlapping d, 2 x Me).

(2S,4S,5R)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester and (2R,4R,5S)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester:



4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride salt, IVa(HCl) (17.7g, 0.0425mol) is suspended in 250mL of ethyl acetate at room temperature. Hünig's base (10.7g, 0.083mol) is added dropwise followed by 0.1g of 4-N,N-dimethylaminopyridine. The mixture is treated with a solution of Boc<sub>2</sub>O (9.27g, 0.0425mol) in 20mL of ethyl acetate. The reaction mixture is stirred for 1 hour at room temperature and treated with 200mL of 10% aqueous citric acid. The organic phase is separated and washed twice with 300mL of water containing 10mL of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution followed by a 300mL water wash. The organic phase is dried over anhydrous sodium sulphate and filtered. The solvent is removed in vacuum at 35°C to give 16.2g of an oil. This oil is purified by chromatography on silica-gel eluting with

ethyl acetate/heptane mixtures producing the title compound.  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\text{CDCl}_3$ : 7.15(1H, m), 6.85(1H, m), 6.65(1H, m), 5.11 & 5.05(1H, d, rotamers), 4.30-4.10(3H, m), 4.05(2H, t), 3.75(3H, s), 3.50(2H, t), 3.38(1H, m), 3.25(3H, s), 2.50(1H, m), 2.20(1H, m), 2.05(2H, m), 1.80 & 1.75(3H, s rotamers), 1.25 & 1.15(9H, s, rotamers), 1.25(3H, t).

A solution of 1g of this oil is dissolved in 12mL of a mixture of hexane/ethanol/acetonitrile (7/4/1) and applied to a Chiralpack AD-H 30x250mm chromatography column and eluted with a mixture of  $\text{CO}_2$  and hexane/ethanol(8/2). **(2R,4R,5S)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester** is eluted first from the column, retention time, 1.83 minutes, specific rotation =  $+16.8^\circ$  (1% in chloroform), followed by **(2S,4S,5R)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester** retention time, 2.02 minutes, specific rotation =  $-17.6^\circ$  (1% in chloroform).

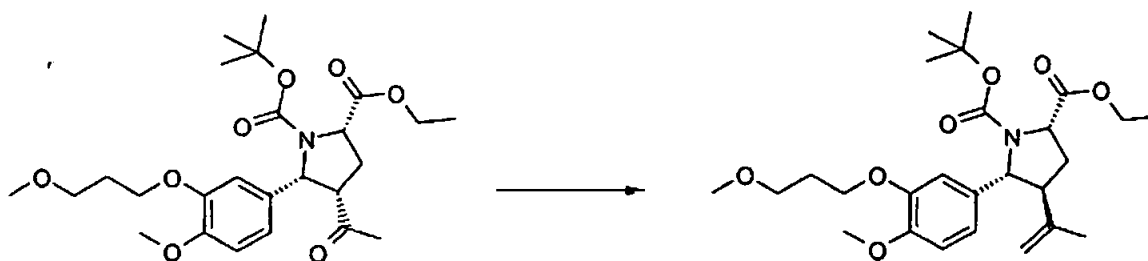
**(2S, 4S, 5R) - 4 - Acetyl - 5 - [4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2 t-butyl ester.** (2S, 4S, 5R) - 4 - Acetyl - 5 - [4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid t-butyl ester (10.0g, 0.02455mol) is suspended in 175mL of ethyl acetate at room temperature followed by 0.1g of 4-N,N-dimethylaminopyridine. The mixture is treated with a solution of  $\text{Boc}_2\text{O}$  (5.36g, 0.0425mol) in 20mL of ethyl acetate. The reaction mixture is stirred for 1 hour at room temperature and treated with 200mL of 10%aqueous citric acid. The organic phase is separated and washed twice with 300mL of water containing 10mL of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution followed by a 300mL water wash. The organic phase is dried over anhydrous sodium sulphate and filtered. The solvent is removed in vacuum at  $35^\circ\text{C}$  to give 16.2g of an oil. This oil is purified by chromatography on silica-gel eluting with ethyl acetate/heptane mixtures producing the title compound.  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\text{CDCl}_3$ : 7.18(1H, m, Ph), 7.04(1H, m, Ph), 6.79(1H, m, Ph), 5.32 & 5.13(1H, PhCHN, rotamers), 4.22(1H, m,  $\text{NCHCO}_2$ ), 4.14(2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.84(3H, m,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.58(2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.44(1H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.37(3H, s, MeO), 2.56(1H, m, CH), 2.31(1H, m, CH), 2.10(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.90 & 1.84(3H, s, Me rotamers), 1.55(9H, s, tBu-ester), 1.43 & 1.25(9H, s, tBu carbamate rotamers). Specific rotation  $+13.4^\circ$  (1% in chloroform)

In a similar fashion **(2S, 4S, 5R) - 4 - Acetyl - 5 - [4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester benzyl ester** can be prepared from 4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid benzyl ester,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 7.40(5H, m, Ph), 7.19(1H, m, Ph), 7.00 & 6.95 (1H, m, Ph rotamers), 6.80(1H, m, Ph), 5.45-5.15(3H, m, PhCH & PhCH<sub>2</sub>), 4.45 & 4.35(1H, m,

NCHCO<sub>2</sub>- rotamers), 4.10(2H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.84(3H, s, MeO), 3.58(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.49(1H, s, CHCO), 3.35(3H, s, MeO), 2.62(2H, m, CH<sub>2</sub>-ring), 2.30(2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.09(3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.35-1.20(9H, m, t-Bu rotamers).

Other N-Boc s in here

**(2S,4R,5R)-4-Isopropenyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester VIIa.**



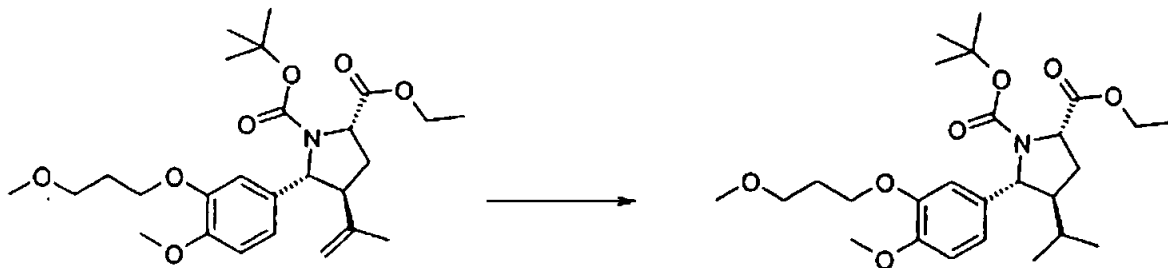
A suspension of 0.104g (0.0026mol) of a 60% suspension of sodium hydride in mineral oil in 20mL of tetrahydrofuran is treated with 0.89g (0.0025mol) of methyltriphenylphosphonium bromide. The white suspension is heated to 50°C and stirred for 7 hours at this temperature. The red suspension is cooled to 0°C and a solution of (2S,4S,5R)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (0.60g, 0.00125mol) dissolved in 5mL of tetrahydrofuran is added. The mixture is stirred for 1.5 hours at 0°C and diluted with 20mL of tert-butylmethyl ether. A 10% aqueous solution of citric acid (25mL) is added and the mixture extracted. The aqueous phase is re-extracted with a further 20mL of tert-butyl methyl ether and the organic phases combined. The combined organic phases are washed with 20mL of water containing 10mL of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate followed by 30mL of water. The organic phase is dried and the solvent removed in vacuum at 30°C to give the crude product as an oil. This oil is chromatographed over silica-gel, eluting with heptane/ethyl acetate (4/1) to give the desired product.

<sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.30(1H, m), 6.95(1H, m), 6.75(1H, m), 4.80 & 4.65(2H, olefin rotamers), 4.70 & 4.50(1H, d, PhCHN rotamers), 4.39(1H, m, NCHCO<sub>2</sub>Et), 4.25(2H, m, ester CH<sub>2</sub>), 4.15(2H, m), 3.82(3H, s), 3.55(2H, m), 3.30(3H, s), 2.80 & 2.65(1H, m, allyl CH rotamers),

2.30-2.05(4H, m), 1.75 & 1.68 (3H, s, acetyl CH<sub>3</sub> rotamers), 1.38 & 1.10(9H, Boc rotamers), 1.25(3H, t, ester CH<sub>3</sub>).

In a similar fashion, (2S,4R,5R)-4-Isopropenyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-tert-butyl ester <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.39 & 7.30(1H, m, Ph rotamers), 7.05 & 7.00(1H, m, Ph rotamers), 6.80(1H, Brm, Ph), 4.85 & 4.70(2H, olefin rotamers), 4.45 & 4.41(1H, d, PhCHN rotamers), 4.15(2H, m, NCHCO<sub>2</sub>Et), 3.85(3H, s, MeO), 3.58(2H, m), 3.35(3H, s, MeO), 2.78 & 2.68(1H, m, allyl CH rotamers), 2.25-2.05(4H, m), 1.75 & 1.68 (3H, s, CH<sub>3</sub> rotamers), 1.38 & 1.10(9H, Boc rotamers), can be prepared

(2S,4S,5R)-4-Isopropyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester VIIIa.

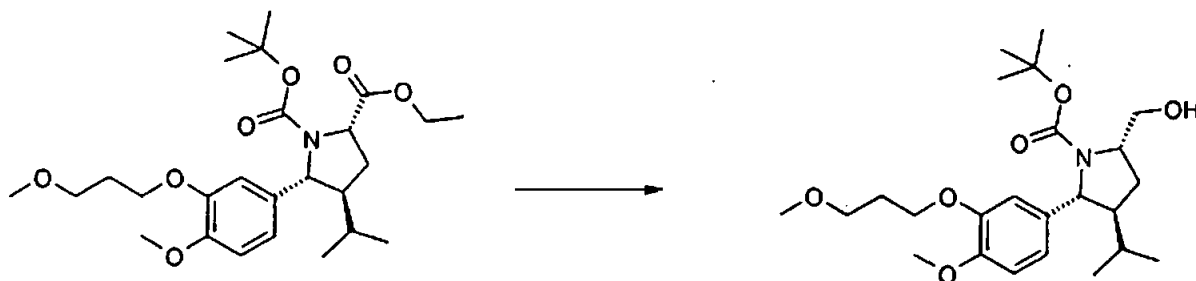


A solution of (2S,4R,5R)-4-Isopropenyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester VIIa (0.3g) in 10mL of toluene is treated with 50mg of 5%palladium on carbon. The suspension is stirred under an atmosphere of hydrogen for 2 hours at room temperature and filtered. The solvent is removed in vacuum to give the desired compound as an oil.

<sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.30(1H, m), 6.95(1H, m), 6.75(1H, m), 4.70 & 4.50(1H, d, PhCHN rotamers), 4.39(1H, m, NCHCO<sub>2</sub>Et), 4.25(2H, m, ester CH<sub>2</sub>), 4.15(2H, m), 3.82(3H, s), 3.55(2H, m), 3.30(3H, s), 2.80 & 2.65(1H, m, allyl CH rotamers), 2.30-2.05(5H, m), 1.95(1H, m), 1.38 & 1.10(9H, Boc rotamers), 1.25(3H, t, ester CH<sub>3</sub>), 0.95 (6H,d isopropyl CH<sub>3</sub>).

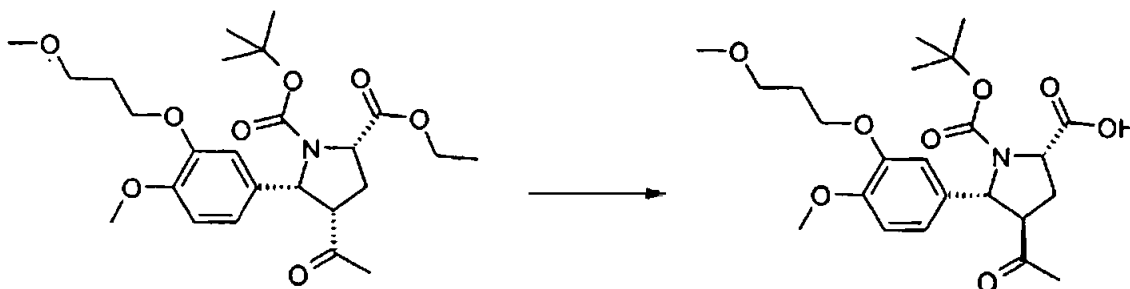
In a similar fashion (2S,4S,5R)-4-Isopropyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-tert-butyl ester <sup>1</sup>H-NMR, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.41 & 7.35(1H, m, Ph rotamers), 7.05(1H, m, Ph), 6.80(1H, m, Ph), 4.60 & 4.38(1H, d, PhCHN rotamers), 4.30(1H, m, NCHCO<sub>2</sub>Et), 4.18(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.90 & 3.85 (3H, s, MeO rotamers), 3.82(3H, s), 3.71(1H, m), 3.58(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.35(3H, s, MeO), 2.20 – 1.90(5H, m), 1.60(1H, m), 1.50 & 1.40(9H, Boc rotamers), 1.24 & 1.15(9H, m, tBu rotamers), 0.95 & 0.88 (6H,d isopropyl CH<sub>3</sub>), can be prepared

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



A solution of 0.48g of (2S,4S,5R)-4-isopropyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester VIIIa in 10mL of tetrahydrofuran is cooled to 0°C and a tetrahydrofuran solution of lithium borohydride (1.0mL of a 2.0M solution) is added dropwise within 30 minutes. The mixture is stirred for a further 2 hours at 0°C and quenched by addition of 0.2mL of glacial acetic acid in 10mL of tetrahydrofuran. The mixture is diluted with 20mL of tert-butyl methyl ether and 20mL of water and the organic phase separated. The organic phase is dried and the solvent removed to give the desired product as an oil. <sup>1</sup>H-NMR δ (d<sup>8</sup>-DMSO/D<sub>2</sub>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).

**(2S,4R,5R)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester XIIa**

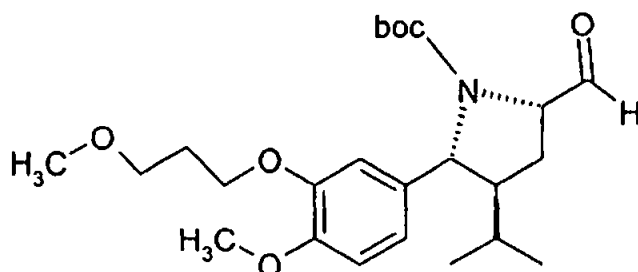


A solution of 0.60g of (2S,4S,5R)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester VIa in 10mL of tetrahydrofuran at room temperature is treated with 2mL of a 2.0M solution of lithium hydroxide. The solution is stirred for 24 hours at room temperature and diluted with 10mL of

tert-butylmethyl ether and 10mL of water. The organic layer is removed and the aqueous layer treated with 3 mL of 2.0M hydrochloric acid. The organic phase is separated and washed with 20 mL of water in two portions. The organic layer is dried and the solvent removed in vacuum at 35°C to give acid XIIa as a white solid.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $d^6$ -DMSO): 12.90(1H, Brs, exch  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 7.45(1H, m, Ph), 7.05(1H, m, Ph), 6.90(1H, m, Ph), 5.05 & 4.80(1H, d, PhCHN rotamers), 4.30 & 4.15(1H, m  $\text{NCHCO}_2$  rotamers), 4.00(2H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.78(3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.50(2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.33(3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.20(1H, m,  $\text{CHCO}$ ), 2.40(1H, m, CH), 2.22 & 2.13(3H, s, Me rotamers), 2.10(1H, m, CH), 1.95(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.40 & 1.05(9H, s, tBu rotamers).

The other isomer at position 4 may be prepared as follows: A solution of (2S, 4R, 5R) - 4 - Acetyl - 5 - [4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester benzyl ester (0.58g) in 8mL of methanol is treated with 0.058g of 10% Pd/C and placed under an atmosphere of hydrogen for 90 minutes at room temperature. The catalyst is removed by filtration and the solvent removed completely to give 0.44g of the desired compound as a viscous oil.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $d^6$ -DMSO): 12.90(1H, Brs, exch  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 7.40(1H, m, Ph), 6.95(1H, m, Ph), 6.80(1H, m, Ph), 5.17(1H, d, PhCHN), 4.13(1H, m  $\text{NCHCO}_2$ ), 4.01(2H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.73(3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.55-3.45(3H, m,  $\text{CHCO} + \text{CH}_2\text{O}$ ), 3.25(3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.40-2.15(2H, s,  $\text{CH}_2$ -ring), 1.93(2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.85(3H, s, Me), 1.28(9H, s, tBu).

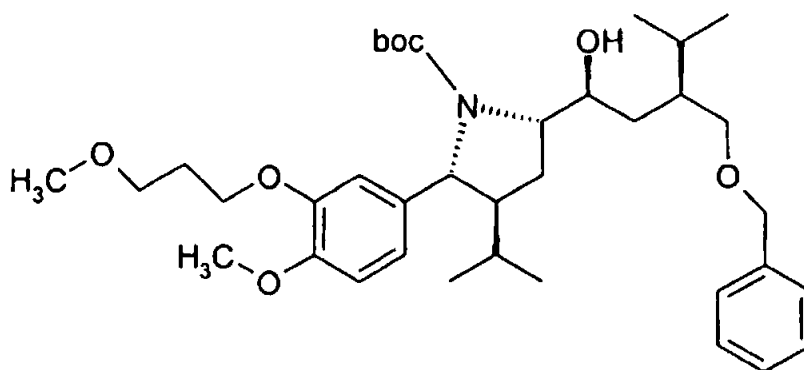
**Synthesis of (2R, 3S, 5S)-5-Formyl-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3 methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester Xa**



A solution of 4.7g of alcohol IXa 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  $\text{SO}_3$ /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 Xa as an oil. A negative  $[\alpha]_D$  is found at  $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ .  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{d}^6$ -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).

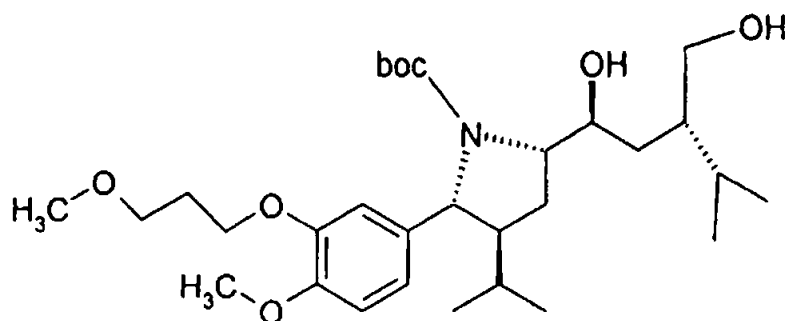
**Synthesis of (2R, 3S, 5S)-5-((1S, 3S)-3-Benzoyloxymethyl-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester XVa:**



A solution of 1.98g of aldehyde Xa 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 XVa as an oil. Purification on silica-gel delivers e.g. 0.97g of pure XVa. A negative  $[\alpha]_D$  is found at  $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ .

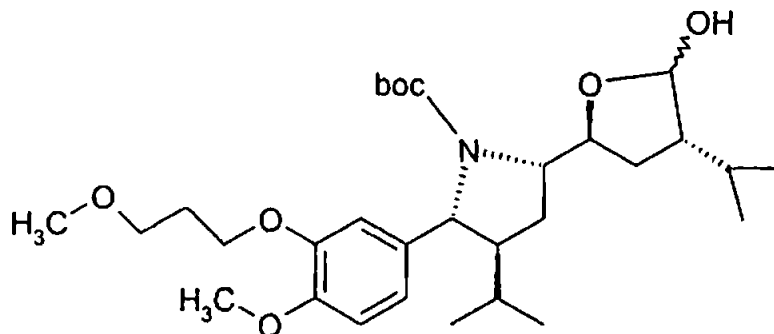
$M^+ + H = 628$ ,  $M^+ + H + Na = 650$ .

**Synthesis of (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 XVla:**



A solution of 0.48g of XVa 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 XVIa as an oil. A negative  $[\alpha]_D$  (e.g. -34.1, -34.6) is found at  $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ .

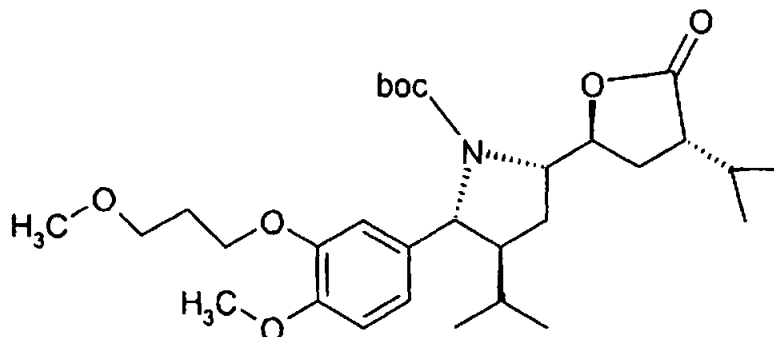
Synthesis of (2R, 3S, 5S)-5-((2S, 4S)-5-Hydroxy-4-isopropyl-tetrahydro-furan-2-yl)-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester XVIIIa:



**Variant employing  $\text{SO}_3$ /pyridine:** A solution of 0.20g of alcohol XVIa in 5mL of methylene chloride is treated with 3mL of dimethyl sulphoxide and 0.2g of triethylamine at  $0^\circ\text{C}$ . A solution of 0.24g of the  $\text{SO}_3$ /pyridine complex in 4mL of dimethyl sulphoxide is added dropwise within 15 minutes at  $0^\circ\text{C}$ . The reaction is stirred for 40 minutes at  $0^\circ\text{C}$  then warmed to room temperature and stirred for a further 2 hours.

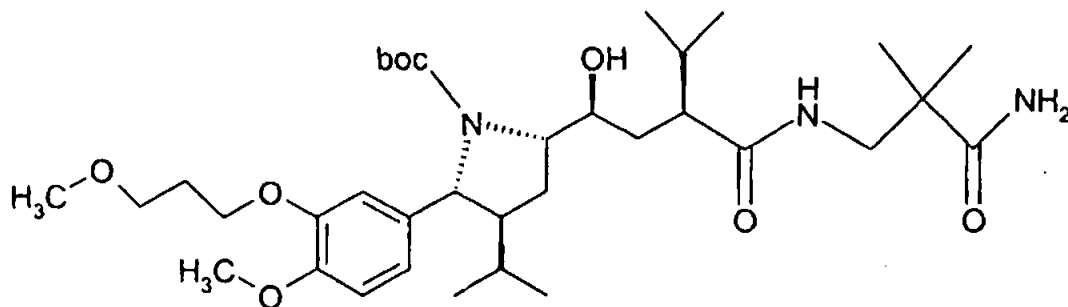
Water (10mL) and heptane (15mL) are added, and the resulting mixture is extracted. The organic phase is washed with 15mL of a 10% aqueous solution of sodium hydrogen sulphate followed by water (15mL) and 10% aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase is removed in vacuum to give e.g. 0.18g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

**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 XIXa:**



A solution of 0.16g of alcohol **XVIa** 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 **XVIIIa** 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 **XIXa**.

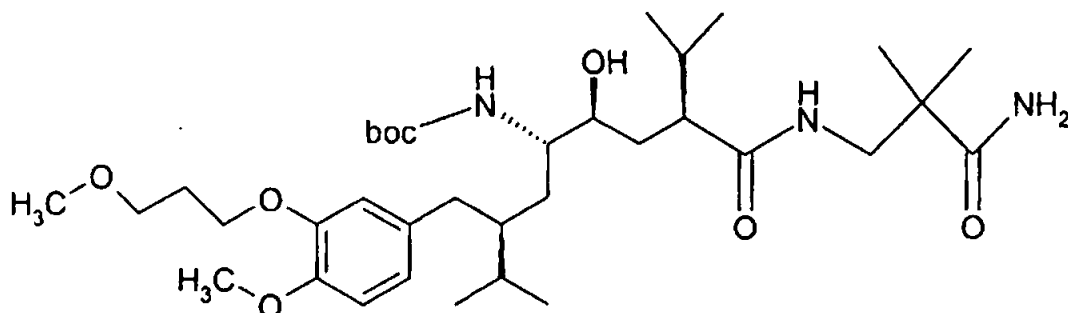
**Synthesis of (2R,3S,5S)-5-((1S,3S)-3-(2-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-3-isopropyl-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester XXIa:**



A solution of 0.08g of lactone **XIXa**, 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 **XXIa** as a foam.  $M^+ - H = 648$ .

**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 **XXIIa**:**



A solution of 0.037g of amide **XXIa** is dissolved in 1mL of tetrahydrofurane and cooled to  $-78^{\circ}\text{C}$ . Liquid ammonia is added followed by 0.0042g of lithium metal. The deep blue solution is stirred for 2 hours at  $-78^{\circ}\text{C}$ , and then 0.35g of ethanol is added and the mixture is stirred for 30 minutes at  $-78^{\circ}\text{C}$ . 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 **XXIIa** identical with an authentic sample.  $M^+ + H = 652$

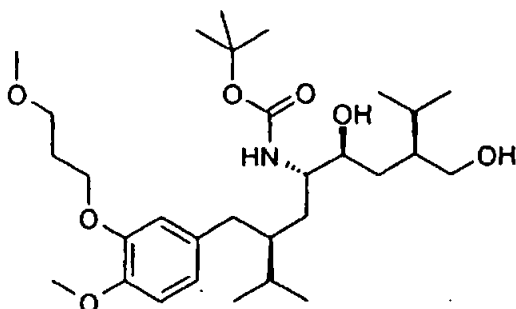
**(2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-4-hydroxy-2-isopropyl-7-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)benzyl]-8-methylnonanamide)**

Product **XXIIa** 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).

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,

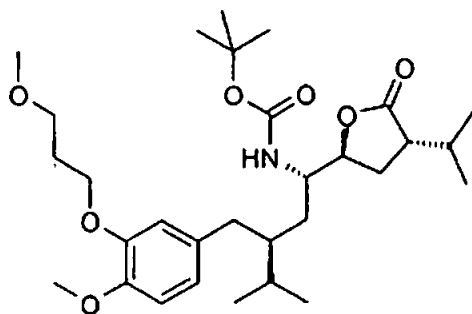
example J1 (comprising mixing with fumaric acid, dissolution in ethanol, filtration, evaporation of the obtained solution, re-dissolving of the residue in acetonitrile, inoculation with a small amount of the title compound's hemifumarate salt and isolation of the precipitating material), incorporated by reference herein especially with regard to this salt formation reaction.

**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 Compound XXV:**



A solution of 1g (1.59mmol) of compound XVa in 17mL of tetrahydrofuran is cooled to -78°C and 17mL of ammonia is added by condensation. Sodium metal (0.439g, 19.08mmol) is added and the solution is stirred at -78°C for 24 hours. Ammonium chloride (2.56g) is added and the temperature raised to room temperature. A mixture of toluene (40mL) and acetic acid (1.9g) is added and the solution stirred for 10 minutes at room temperature. Water (25mL) is added and the organic phase separated. The aqueous phase is re-extracted with toluene (25mL) and the combined organic phases washed 4 times with a 1/1 mixture of water and brine (total 480mL). The organic layer is dried over anhydrous sodium sulphate and filtered. The solvent is removed in vacuum to give 0.86g of the crude product. The crude product is purified by chromatography on silica-gel eluting with heptane/ethyl acetate mixtures to give 0.713g of the pure compound. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.75(2H, m, Ph), 6.71(1H, m, Ph), 4.68(1H, Brd, NH), 4.10(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.83(3H, s, MeO), 3.59(5H, m), 3.43(1H, m, NCH), 3.36(3H, s, MeO), 2.77(1H, m, OH), 2.50(3H, m, PhCH<sub>2</sub> + OH), 2.10(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.75-1.56(8H, m), 1.45(9H, s, t-Bu), 0.91-0.86(12H, m, 4 x Me).

**Synthesis of ((1S,3S)-1-((2S,4S)-4-Isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl)-3-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-4-methyl-pentyl)-carbamic acid tert-butyl ester**  
**Compound XXVI:**



A solution of compound XXV (0.679g, 1.26mmol) in 12mL of acetonitrile is treated sequentially with 0.7g of powdered 4A molecular sieves, 0.59(5.04mmol) of N-methylmorpholine N-oxide and 0.0442g(0.126mmol) of tetrapropylammonium perruthenate at room temperature. The mixture is stirred for 24 hours at room temperature and the solvent removed in vacuum. The residue is re-dissolved in ethyl acetate (20mL) and filtered through a bed of silica-gel. The silica-gel is washed with ethyl acetate (900mL) and the combined organic solutions evaporated to dryness to give 0.72g of an oil. This oil is chromatographed on silica-gel eluting with heptane/ethyl acetate mixtures to give, after combination of the product fractions and removal of the solvent, 0.574g of compound XXVI. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.80-6.65(3H, m, Ph), 4.39(1H, d, CHO-lactone), 4.10(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.83-3.75(4H, m, MeO + NCH), 3.59(2H, m), 3.36(3H, s, MeO), 2.64(1H, dd, PhCH), 2.55(1H, m, CHCO-lactone), 2.40(1H, dd, PhCH), 2.21-2.05(7H, m), 1.68(4H, m), 1.45(9H, s, t-Bu), 1.05(3H, d, Me), 0.93(3H, d, Me), 0.83(6H, m, 2 x Me).

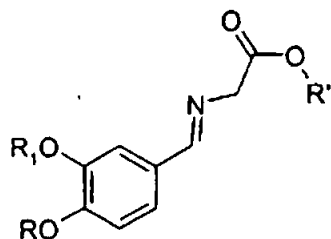
**Conversion of compound XXVI to compound XXIIa. Synthesis of ((1S, 2S, 4S)-4-(2-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-hydroxy-1-((S)-2-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-benzyl]-3-methylbutyl)-5-methyl-hexyl)-carbamic acid tert-butyl ester XXIIa:**

A solution of compound XXVI (0.108g, 0.201mmol) in 0.4mL of tert-butylmethyl ether containing 70mg of aminodimethylpropionamide, 19mg of dimethylaminopyridine and 22mg of triethylamine is heated to 73°C for 24 hours. The reaction mixture is then cooled to room temperature and diluted with 5mL of methylene chloride. The organic solution is washed with 10% aqueous sodium hydrogen sulphate and 2 mL of water. The organic layer is separated and dried and the solvent removed. The residue is re-dissolved in hot tert-butylmethyl ether

and heptane is added to induce crystallisation. The suspension is cooled to 0°C and stirred for 1 hour before filtration, washing and drying. Isolated is 84.5mg of the desired compound XXIIa as a white solid. <sup>1</sup>H-NMR (dmso D6) δ 7.45(1H, Brt, NH), 7.15(1H, Brs, NH), 6.90-6.75(3H, m, Ph), 6.65(1H, d, NH), 6.25(1H, d, NH), 4.38(1H, d, OH), 3.96(2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.75(3H, s, MeO), 3.55-3.45(3H, m), 3.36-3.10(6H, m), 2.64(1H, dd, PhCH), 2.25(2H, m), 1.95(2H, m), 1.80-1.30(17H, m), 1.10(6H, s, 2 x Me), 0.85(6H, d, Me), 0.78(6H, m, 2 x Me). Rotation (1% in chloroform) 365nm, -46.9°, 436Nm, -32.7°, 546Nm, -20.6°, 578Nm, -18.1°, 589Nm, -17.5°.

Claims:

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



(III)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl;

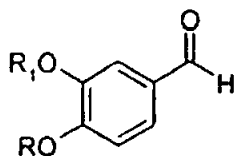
R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl; and

R' is hydrogen, alkyl or aralkyl;

or a salt thereof;

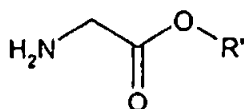
said manufacture comprising (preferably consisting of)

reacting a compound of the formula I,



(I)

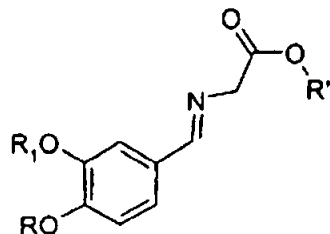
wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III, with a glycine compound of formula II



(II)

wherein R' is as defined for a compound of the formula III, in order to give the imine functionality.

2. A compound of the formula III



(III)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, especially methyl;

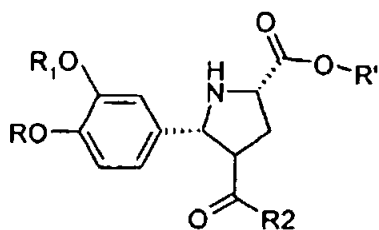
R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl phenyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl, especially ethyl;

or a salt thereof.

3. A compound of claim 2 with the name {[1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino}-acetic acid ethyl ester, or a salt thereof.

4. A process for the manufacture of a compound of formula IV

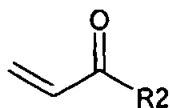


(IV)

wherein R, R<sub>1</sub> and R' are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3 herein

R<sub>2</sub> is alkyl, or a salt thereof, said manufacture comprising

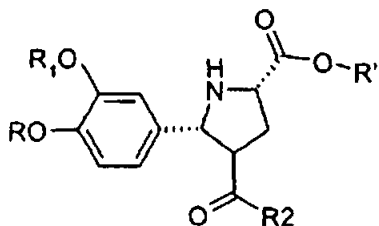
subjecting a compound of the formula III as defined in claim 2 or 3, to a cycloaddition reaction with an  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl species of formula (V)



(V)

wherein R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV above.

5. A compound of formula IV





(IV)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, especially methyl;

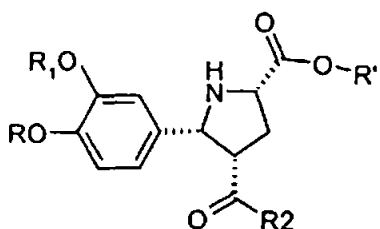
R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R<sub>2</sub> is alkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, especially methyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl phenyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl, especially ethyl;

or a salt thereof.

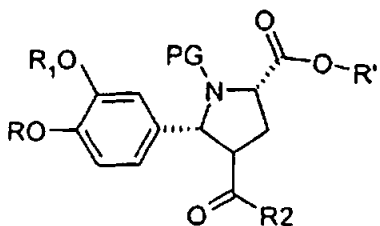
6. A compound of claim 5 having a structure of formula VIA



(IVA)

7. A compound of claim 5 with the name (2S,4S,5R)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester, or a salt thereof.

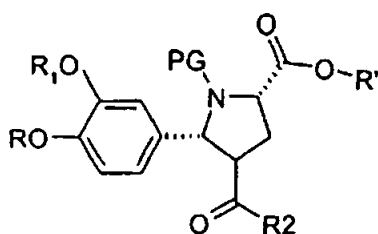
8. A process for the manufacture of a compound of formula VI



(VI)

wherein R, R<sub>1</sub> and R' are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV in claims 4 to 7 and PG is an amino protecting group, especially one removable by hydrolysis, e.g. lower alkoxycarbonyl, such as tert-butoxycarbonyl, or a salt thereof, said manufacture comprising introducing an amino protecting group on the pyrrolidine nitrogen of a compound of formula IV as defined in any of claims 5 to 7.

9. A compound of formula VI



(VI)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, especially methyl;

R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

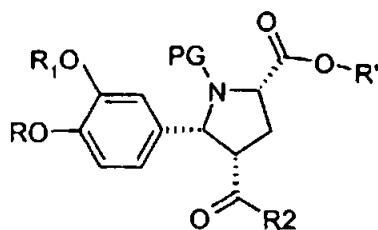
R<sub>2</sub> is alkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, especially methyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl phenyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl, especially ethyl;

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

or a salt thereof.

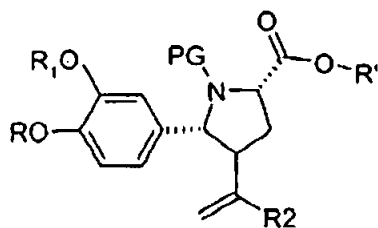
10. A compound of claim 9 having a structure of formula VIA



(VIA)

11. A compound of claim 9 with the name (2S,4S,5R)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester.

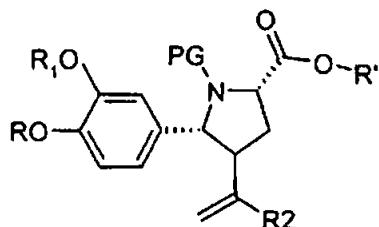
12. A process for the manufacture of a compound of formula VII



(VII)

wherein R, R<sub>1</sub> and R' are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV in claim 4 to 7 and PG is as defined in claims 8 to 11, or a salt thereof, said manufacture comprising conversion of the carbonyl of a compound of the formula VI as defined in claims 9 to 11 to an olefin.

13. A compound of formula VII



(VII)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, especially methyl;

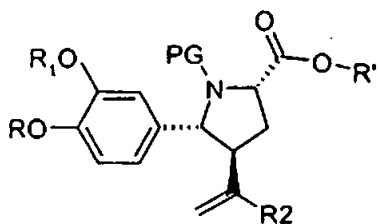
R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R<sub>2</sub> is alkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, especially methyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl phenyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl, especially ethyl;

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

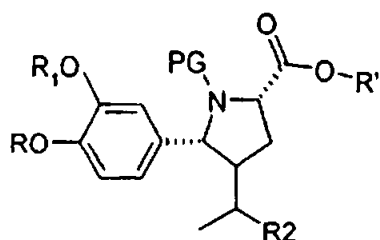
14. A compound of claim 13 having a structure of formula VIIA



(VIIA)

15. A compound of claim 13 with the name (2S,4R,5R)-4-Isopropenyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester.

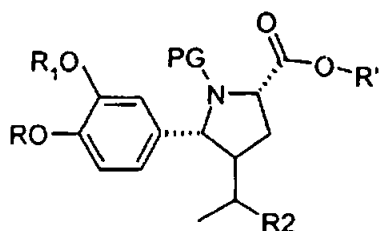
16. A process for the manufacture of a compound of formula VIII



(VIII)

wherein R, R<sub>1</sub> and R' are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV in claims 4 to 7 and PG is PG is as defined in claims 8 to 11, or a salt thereof, said manufacture comprising hydrogenation of the olefin of a compound of the formula VII as defined in claims 13 to 15.

17. A compound of formula VIII



(VIII)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, especially methyl;

R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

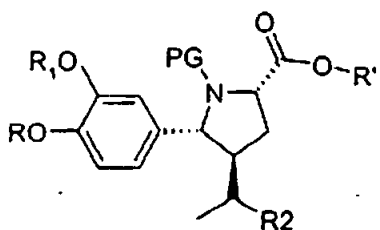
R<sub>2</sub> is alkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, especially methyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl phenyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl, especially ethyl;

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

or a salt thereof.

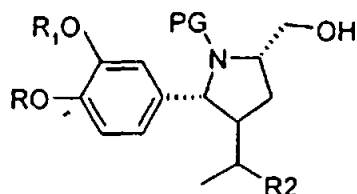
18. A compound of claim 17 having a structure of formula VIA



(VIII A)

19. A compound of claim 17 with the name (2S,4S,5R)-4-Isopropyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester.

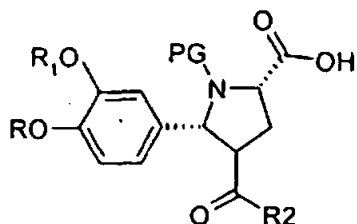
20. A process for the manufacture of a compound of formula IX



(IX)

wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV in claims 4 to 7 and PG is as defined in claims 8 to 11, or a salt thereof, said manufacture comprising reduction of the ester moiety of a compound of the formula VIII as defined in claims 17 to 19 to an alcohol.

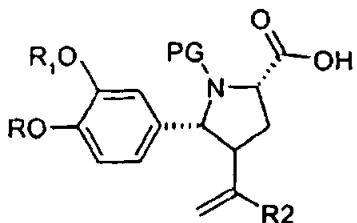
21. A process for the manufacture of a compound of formula XII



(XII)

wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV in claim 4 to 7 and PG is as defined in claims 8 to 11, said manufacture comprising hydrolysis of the ester moiety of a compound of the formula VI as defined in claims 9 to 11 to an acid.

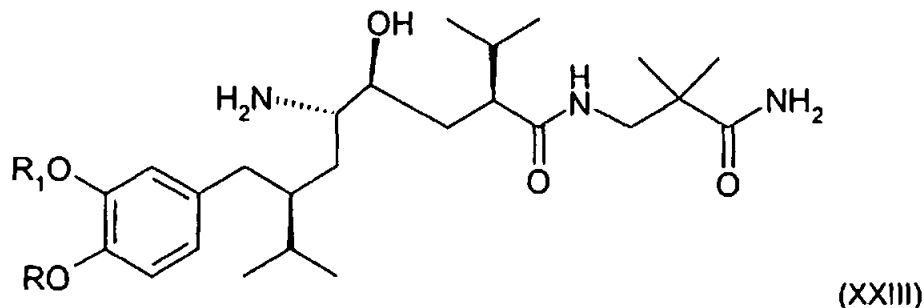
22. A process for the manufacture of a compound of formula XIII



(XIII)

wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV in claims 4 to 7 and PG is as defined in claims 8 to 11, said manufacture comprising hydrolysis of the ester moiety of a compound of the formula VII as defined in claims 13 to 15 to an acid.

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



wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, or a salt thereof, comprising one or more of the following steps either individually or in any combination:

- the manufacture of a compound of the formula III according to claim 1, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 4, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VI according to claim 8, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VII according to claim 12, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VIII according to claim 16, or a salt thereof, and
- the manufacture of a compound of the formula IX according to claim 20, or a salt thereof.

24. A process according to claim 23 comprising the steps of

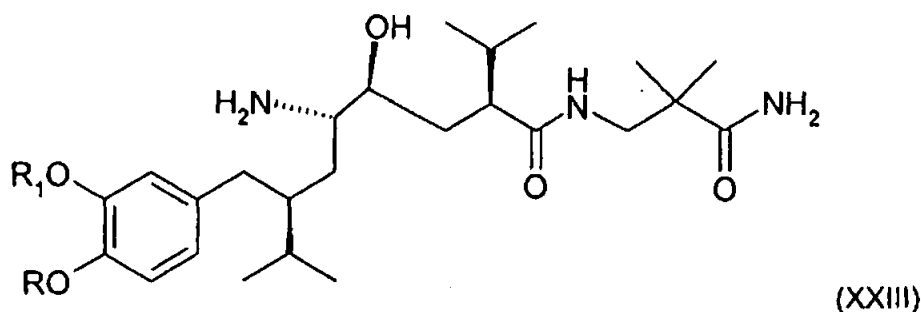
- the manufacture of a compound of the formula III according to claim 1, or a salt thereof, and/or
- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 4, or a salt thereof.

at

25. A process according to claim 23 comprising the steps of

- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 4, or a salt thereof, and/or
- the manufacture of a compound of the formula VII according to claim 12, or a salt thereof.

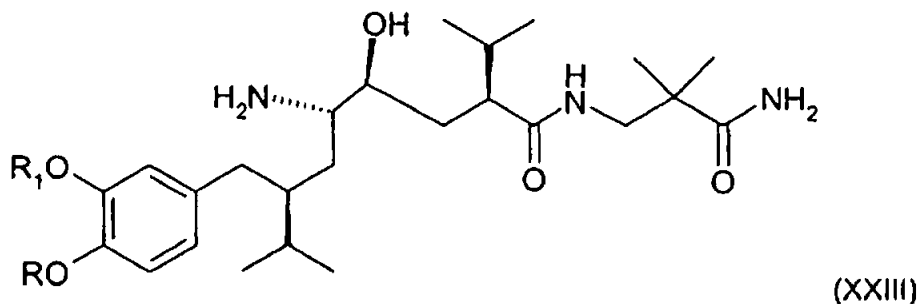
26. A process for the manufacture or a compound of the formula XXIII,



wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, or a salt thereof, comprising one or more of the following steps either individually or in any combination:

- the manufacture of a compound of the formula III according to claim 1, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 4, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VI according to claim 8, or a salt thereof, and
- the manufacture of a compound of the formula XII according to claim 21, or a salt thereof.

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



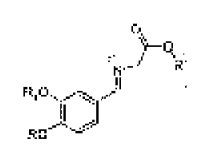
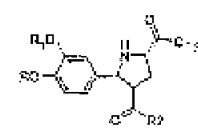
q5

wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, or a salt thereof, comprising one or more of the following steps either individually or in any combination:

- the manufacture of a compound of the formula III according to claim 1, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 4, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VI according to claim 8, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VII according to claim 12, or a salt thereof, and
- the manufacture of a compound of the formula XIII according to claim 22, or a salt thereof.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

OMPI

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <p>(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual<br/>Oficina Internacional</p> <p>(43) Fecha de la Publicación Internacional:<br/>12 de abril de 2007 (12.04.2007)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>TCP</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>(10) Número de la Publicación Internacional:<br/>WO 2007/039183 A1</p> |
| <p>(51) Clasificación de Patente Internacional<sup>1</sup>:<br/><i>C07D 207/16</i> (2006.01) <i>C07C 237/22</i> (2006.01)<br/><i>C07C 251/24</i> (2006.01)</p> <p>(21) Número de Solicitud Internacional:<br/>PCT/EP2006/009321</p> <p>(22) Fecha de Presentación Internacional:<br/>26 de septiembre de 2006 (26.09.2006)</p> <p>(25) Idioma de Presentación: Inglés</p> <p>(26) Idioma de Publicación: Inglés</p> <p>(30) Información de Prioridad:<br/>0519764.5 28 de septiembre de 2005 (28.09.2005) GB</p> <p>(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).</p> <p>(71) Solicitante (para AT solamente): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Viena (AT).</p> <p>(72) Inventores; e</p> <p>(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): MICKEL, Stuart, John [GB/CH]; Rolfeveg 12, CH-4415 Lausen (CH); MARTERER, Wolfgang [DE/DE]; Ferdinand-Kopf-Strasse 6A, 79117 Freiburg i.B. (DE).</p> <p>(74) Agente: DIETEL, Anja, Novartis AG, Propiedad Intelectual Corporativa, CH-4002 Basilea (CH).</p> | <p>(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BD, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.</p> <p>(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (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).</p> <p><b>Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:</b></p> <p>-- respecto al derecho de la solicitante de solicitar y que le sea otorgada una patente (Regla 4.17 (ii))</p> <p><b>Publicada:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>con reporte de búsqueda internacional</li> <li>antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, y para volver a publicar en el caso de recluirse las enmiendas</li> </ul> <p>Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de Orientación sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada publicación regular de la Gaceta del TCP.</p> |                                                                           |
| <p>(54) Título: <b>SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE RENINA QUE INVOLUCRA UNA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN</b></p> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;">  <p>(III)</p>  <p>(IV)</p> </div> <div style="flex: 2;"> <p>(57) Resumen:</p> <p>La invención se refiere a un proceso novedoso, a pasos de proceso novedosos, y a intermediarios novedosos útiles en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, en especial inhibidores de renina, tales como aliskireno. Entre otras cosas, la invención se refiere a un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula III, en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen en la memoria descriptiva, o una sal del mismo, y un compuesto de la Fórmula IV, en donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R' son como se definen en la memoria descriptiva, y a procesos para la fabricación de los mismos.</p> </div> </div>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                           |

## SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE RENINA QUE INVOLCRA UNA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN

### Campo de la Invención

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

### Antecedentes de la Invención

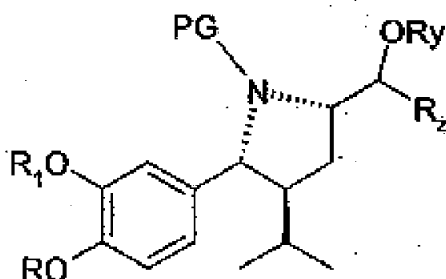
- 10        La renina pasa desde los riñones hacia la sangre, en donde afecta a la disociación del angiotensinógeno, liberando el decapeptido angiotensina I, que entonces se disocia en los pulmones, los riñones, y otros órganos, para formar el octapeptido angiotensina II. El octapeptido aumenta la presión sanguínea tanto
- 15        directamente mediante la vasoconstricción arterial, como indirectamente mediante la liberación desde las glándulas adrenales de la hormona de retención de ion de sodio aldosterona, acompañado por un incremento en el volumen del fluido extracelular, cuyo incremento se puede atribuir a la acción de la angiotensina II.
- 20        Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina conducen a una reducción en la formación de angiotensina I, y en consecuencia, se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esa hormona peptídica activa es una causa directa del efecto hipotensivo de los inhibidores de renina.
- 25        Con compuestos tales como (con el nombre INN) el alisquireno

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

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

Por consiguiente, es un problema que debe ser resuelto por la presente invención, proporcionar nuevas rutas de síntesis y nuevos intermediarios que permitan tener un acceso conveniente y eficiente a esta clase de compuestos.

En la búsqueda de maneras más convenientes de fabricar los inhibidores de renina, tales como el alisquireno, se encontró que las pirrolidinas mostradas más adelante, y sus derivados, pueden ser intermediarios muy útiles en la síntesis de estos inhibidores de renina.



en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxí-alquilo;

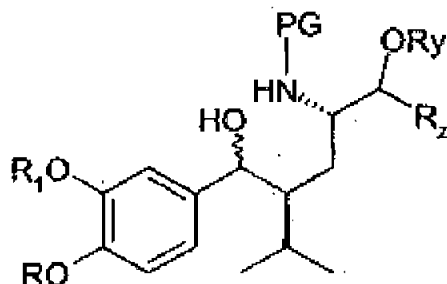
R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, o alcoxí-alquilo;

R<sub>y</sub> es hidrógeno, o de preferencia un grupo protector de hidroxilo;

5 R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo insustituido o sustituido; y

PG es un grupo protector de amino, en especial uno que se puede remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo o benciloxi-carbonilo.

Estas pirrolidinas y los métodos para sintetizar los inhibidores  
10 de renina, se describen con detalle en la Solicitud de Patente Británica No. 0511686.8, y en la Solicitud del TCP resultante PCT/EP2006/005370. El anillo de pirrolidina asegura la estereoquímica para las conversiones subsecuentes que producen eventualmente las fracciones de amina e hidroxilo con la  
15 estereoquímica deseada. Sin embargo, aunque este proceso funciona bien y tiene ciertas ventajas, los intermediarios de pirrolidina se preparan a partir de compuestos de amino-alcohol de la siguiente fórmula:



20

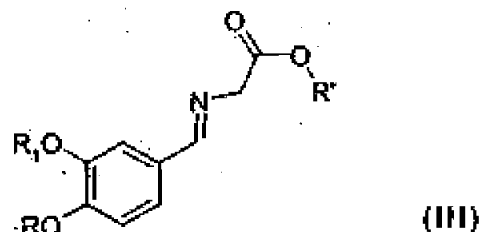
Estos compuestos son accesibles empleando una síntesis más  
25 bien larga, empezando a partir del ácido piroglutámico. Se hace

referencia a la solicitud del TCP Número EP2005/009347 publicada como la WO2006/024501, en donde se preparan derivados de cetona-amino de estos compuestos, que se pueden convertir en el amino-alcohol respectivo.

## 5 Breve Descripción de la Invención

Ahora se ha encontrado que son accesibles intermediarios de pirrolidina útiles por medio de una ruta más corta, reduciendo de esta manera el número de pasos totales para producir los inhibidores de renina adecuados de una manera muy considerable.

10 En un primer aspecto muy relevante, la invención se refiere a un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula III:



en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo;

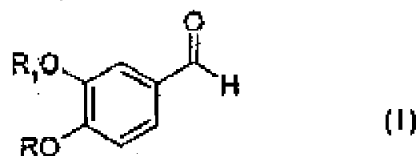
R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo; y

R' es hidrógeno, alquilo, o aralquilo;

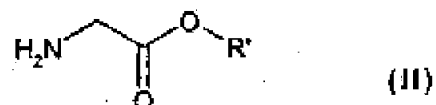
20 o una sal del mismo;

comprendiendo esta fabricación (de preferencia consistiendo en):

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I:



en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III, con un compuesto de glicina de la Fórmula II:



5 en donde R' es como se define para un compuesto de la Fórmula III, con el objeto de dar la funcionalidad de imina. Este paso del proceso como tal, así como un compuesto de la Fórmula III (y sus modalidades preferidas descritas posteriormente), una sal del mismo, también forman modalidades de la invención.

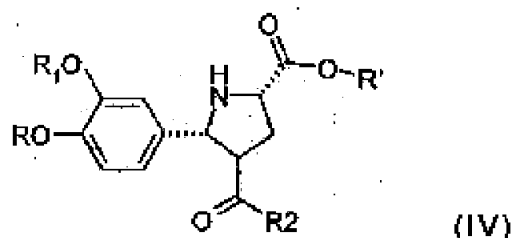
10 Ambos reactivos de las Fórmulas I y II están comercialmente disponibles con proveedores tales como Aldrich o Fluka, o bien se pueden obtener mediante métodos bien conocidos en este campo. Por ejemplo, el aldehído de la Fórmula I se puede preparar de acuerdo con los métodos dados a conocer en Goeschke R. y  
15 colaboradores, *Helv. Chimica Acta*, 2003, 86(8), 2848, y en Goeschke R., Patente Europea Número EP-A-678503.

La formación de imina procede mediante cualquier método conocido con el objeto de obtener el compuesto de la Fórmula III. De preferencia, la reacción se conduce bajo condiciones básicas o  
20 ácidas, más preferiblemente bajo condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, de preferencia bases orgánicas, más preferiblemente una base de nitrógeno, y todavía de una manera muy preferible una base de nitrógeno terciario. Los ejemplos de la base de nitrógeno terciario incluyen  
25 trimetil-amina, DBU, trietil-amina, y di-isopropil-etil-amina. La

reacción se puede conducir en cualquier solvente adecuado, de preferencia un solvente aprótico, tal como un solvente aromático o halogenado, más preferiblemente cloruro de metileno o tolueno. De una manera adecuada, la reacción se conduce como para remover cualquier agua formada durante la reacción, y de preferencia el agua se remueve de una forma concomitante. Los medios adecuados para remover el agua incluyen cualesquiera agentes de secado, tales como sulfato de magnesio o sulfato de sodio, o tamices moleculares o destilación azeotrópica. El tiempo de reacción y la temperatura se seleccionan, para llevar la reacción hasta terminar en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente, la reacción se puede conducir desde 0°C hasta el reflujo, de preferencia de 0°C a 40°C, más preferiblemente de 15°C a 30°C, tal como a temperatura ambiente, durante 1 hora a 48 horas, de preferencia de 5 horas a 36 horas, y muy preferiblemente de 17 a 30 horas, tal como durante 24 horas.

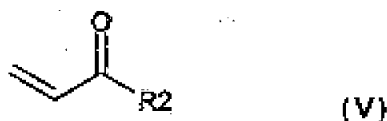
Otra modalidad importante de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula III como se define anteriormente, o una sal del mismo. Un compuesto de la Fórmula III se puede utilizar, entre otras cosas, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, de preferencia inhibidores de renina, tales como aliskireno, en especial como se describen en lo siguiente.

En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV:



5 en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III anterior, y en donde R<sub>2</sub> es, alquilo, o una sal del mismo, con el objeto de formar el anillo de pirrolidina, comprendiendo esta fabricación (consistiendo de preferencia en):

someter a un compuesto de la Fórmula III, en especial  
 10 sintetizado como en el paso anterior, a una reacción de cicloadición con una especie de carbonilo α,β-insaturado de la Fórmula (V):



en donde R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la  
 15 Fórmula IV anterior. Este paso del proceso como tal, así como un compuesto de la Fórmula IV (y sus modalidades preferidas descritas posteriormente), o una sal del mismo, también forman modalidades de la invención.

La cicloadición típicamente es una reacción de cicloadición 1,3-  
 20 dipolar. Procede mediante cualquier método conocido con el fin de obtener el compuesto de la Fórmula IV. En particular, se hace referencia a las siguientes referencias de la literatura que describen reacciones de cicloadición: Coldham I. y Hufton R., *Chem. Rev.*, 2005, 105, 2765-2810, Husinec S. y Savic, V., *Tetrahedron*  
 25 *Asymmetry* 2005, 16, 2047-2061, Barr D. A. y colaboradores,

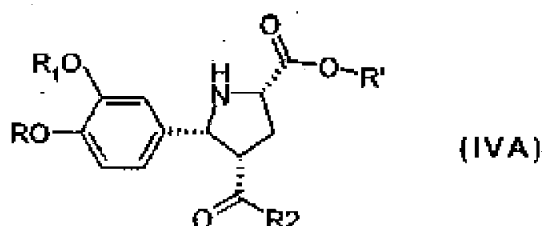
*Tetrahedron*, 51, 273-294, Dikshit D. K. y colaboradores, *Tetrahedron Letters* 2001, 42, 7891-7892, Nyerges M. y colaboradores, *Synthesis*, 2002, 1823-1828, Garner, P. y colaboradores, *Tetrahedron Letters*, 2005, 46, 5181-5185, todas las cuales se incorporan a la presente  
5 como referencia. Con respecto a Coldham I. y Hufton R., se hace referencia al capítulo 3 específicamente, en donde se describen diferentes métodos para utilizar los materiales de partida de imina, en particular la prototropia y metalación, de las cuales se prefiere la metalación. Por consiguiente, cualquiera de los métodos descritos en  
10 el capítulo 3.2 es particularmente adecuado, y se incorpora a la presente como referencia.

De una manera preferible, la reacción se conduce bajo condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, de preferencia bases orgánicas, más preferiblemente  
15 una base de nitrógeno, y todavía de una manera muy preferible una base de nitrógeno terciario. Los ejemplos de la base de nitrógeno terciario incluyen trietil-amina, DBU, di-isopropil-etil-amina, quinina, TMEDA, y trimetil-amina. La reacción se puede conducir en cualquier solvente adecuado, de preferencia un solvente aprótico, tal como un  
20 solvente aromático, etérico, o halogenado, de una manera muy preferible cloruro de metileno, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, o tolueno. Adicionalmente, la reacción de preferencia se conduce en la presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de metal. Los catalizadores de metales  
25 adecuados se describen en las referencias anteriormente citadas. El

catalizador de metal es típicamente una sal, de preferencia una sal de Li, Ag, Cu, Zn, Co, y Mn, tal como una sal de  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cu}^{II}$ ,  $\text{Zn}^{II}$ ,  $\text{Co}^{II}$ , y  $\text{Mn}^{II}$ , y de una manera muy preferible una sal de Cu ó Ag. El anión puede ser cualquier anión adecuado conocido en la técnica, tal como un haluro, incluyendo cloro y flúor, trifluoro-metan-sulfonato (triflato u OTf) y acetato (OAc). Por consiguiente, los catalizadores de metales adecuados incluyen  $\text{AgF}$ ,  $\text{AgOAc}$ ,  $\text{AgOTf}$ ,  $\text{LiBr}$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{CoBr}_2$ ,  $\text{MnBr}_2$ , más preferiblemente  $\text{AgOAc}$ ,  $\text{AgOTf}$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , y  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , y todavía de una manera muy preferible  $\text{AgF}$ ,  $\text{AgOAc}$ , ó  $\text{AgOTf}$ , y más preferiblemente  $\text{AgOAc}$ . El tiempo de reacción y la temperatura se seleccionan como para llevar la reacción hasta terminar en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente, la reacción se puede conducir de  $-70^\circ\text{C}$  hasta el reflujo, de preferencia de  $0^\circ\text{C}$  a  $40^\circ\text{C}$ , más preferiblemente de  $15^\circ\text{C}$  a  $30^\circ\text{C}$ , tal como la temperatura ambiente, durante 15 minutos a 24 horas, de preferencia de 30 minutos a 12 horas, y muy preferiblemente de 1 hora a 5 horas, tal como de 3 a 4 horas. El compuesto se puede convertir en la sal de ácido respectiva mediante métodos bien conocidos en este campo. Típicamente, el ácido de elección se agrega a la amina. El ácido puede ser cualquier ácido orgánico o inorgánico adecuado, de preferencia un ácido inorgánico, tal como  $\text{HCl}$ , o un ácido orgánico, tal como ácido tartárico y sus derivados, por ejemplo ácido di-O-toluoil-tartárico.

25 Cuando se conduce el paso de reacción como se describe

anteriormente, los productos obtenidos son racémicos, y todos los sustituyentes son estereoquímicamente *cis* unos para otros. Es decir, la configuración sobre C2 y las posiciones C5 siempre son *cis*, y la configuración sobre C4 es *cis* en relación con C2 y C5. De preferencia, el compuesto de la Fórmula IV tiene la estereoquímica mostrada en seguida, en la Fórmula IVA:



Se puede inducir quiralidad llevando a cabo la reacción de cicloadición anteriormente descrita en la presencia de un catalizador quiral formado mediante el tratamiento con un aditivo adecuado, ver Husinec S. y Savic, V., *Tetrahedron Asymmetry* 2005, 16, 2047-2061, incorporado a la presente como referencia. Por lo tanto, los aditivos adecuados incluyen fosfinas y bisfosfinas quirales, en particular bisfosfinas, tales como los compuestos 25, 29, 30, 31, 32, 33, 39, 46, 47, 48, como se dan a conocer en Husinec S. y Savic, V., oxazolinas quirales, tales como los compuestos 56 y 57 como se dan a conocer en Husinec S. y Savic V., ligandos derivados de efedrina, tales como el compuesto 15 como se da a conocer en Husinec S. y Savic, V., y otros ligandos quirales, tales como los compuestos 20, 21, 22, y 23, como se dan a conocer en Husinec S. y Savic V. De preferencia, se utiliza el ligando respectivo junto con el catalizador respectivo, como se reporta en Husinec S. y Savic V., o como se reporta en Schreiber

S. y colaboradores, *J. Amer. Chem. Soc.*, 2003, 125, 10174, o como es reportado por Zhang X. y colaboradores, *J. Amer. Chem. Soc.*, 2002, 124, 13400, o como es reportado por Jorgensen K. A. y colaboradores, *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 2583, o como es descrito por Ffalz A. y colaboradores, *Synthesis*, 2005, 1431. Los ligandos que se describen en estas referencias como preferidos también son ligandos de elección en la presente solicitud. Como es descrito por Schreiber S. y colaboradores ó Zhang y colaboradores, también se sabe que la elección del catalizador afecta a la estereoquímica del sustituyente recién formado en las posiciones 2, 4, y 5 del anillo. Por consiguiente, se pueden preparar selectivamente ambos isómeros ópticos. Los isómeros ópticos también se pueden obtener mediante técnicas de resolución clásicas, por ejemplo cristalización fraccionaria de una sal adecuada, o mediante separación cromatográfica de los isómeros ópticos mediante el empleo de cromatografía sobre una columna quiral.

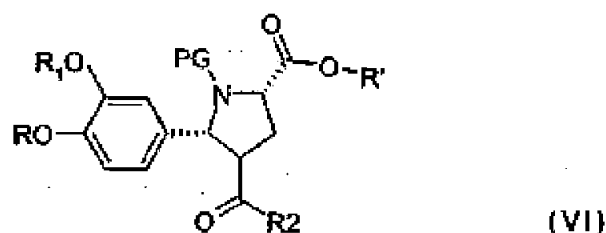
Como se mencionó anteriormente, cuando se conduce la reacción de cicloadición con o sin un aditivo quiral, la estereoquímica del sustituyente en C4 del anillo de pirrolidina es opuesta a aquélla requerida para SPP100. Mediante el empleo del compuesto V, en particular metil-vinil-cetona, en el proceso de cicloadición, se diferencian los sustituyentes en C2 y C4 (la literatura normalmente tiene ambos como ésteres diferentes). Esto permite tener una manipulación selectiva conveniente del sustituyente C4.

Otras opciones para inducir quiralidad incluyen emplear un

éster de glicina quiral, por ejemplo un L- ó D-mentil-éster, que haga al proceso quiral, y se obtiene el compuesto de la Fórmula IV en un exceso enantiomérico. Entonces se logra un enriquecimiento enantiomérico mediante cristalización fraccionaria.

5 Otra modalidad importante de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula IV como se define anteriormente, o una sal del mismo. Un compuesto de la Fórmula IV se puede utilizar, entre otras cosas, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, de preferencia inhibidores de renina, tales como alisquireno, en especial como se describe en lo siguiente.

En una modalidad preferida adicional de la invención, está síntesis comprende, como un paso adicional, o como una síntesis individual, la fabricación de un compuesto de la Fórmula VI:



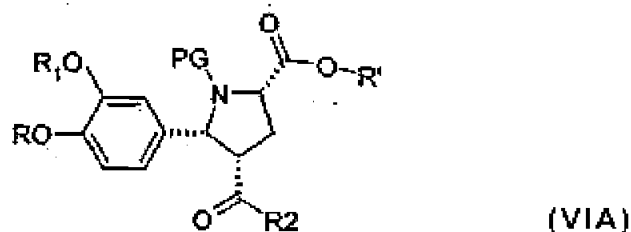
en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III anterior, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV anterior, y PG es un grupo protector de amino, o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación (de preferencia consistiendo en) introducir un grupo protector de amino sobre el nitrógeno de pirrolidina de un compuesto de la Fórmula IV, en especial sintetizado como en el paso precedente. Este paso del proceso como tal, así como un compuesto de la Fórmula VI (y sus

20

25

modalidades preferidas como se describen posteriormente), o una sal del mismo, también forman modalidades de la invención.

De preferencia, el compuesto de la Fórmula VI tiene la estereoquímica mostrada en seguida en la Fórmula VIA:



Esta conversión procede bajo condiciones convencionales y como se describe, por ejemplo, en los trabajos de referencia estándares, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", *Plenum Press*, Londres y Nueva York, 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de Química Orgánica*), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/i, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H. -D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, Péptidos, Proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

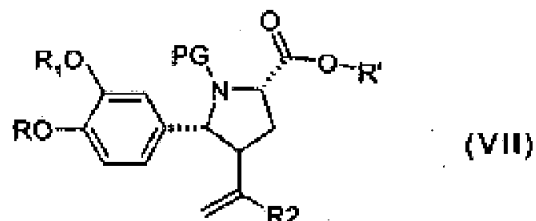
25 En particular, cuando PG es un grupo alcoxi-carbonilo, como

para formar un carbamato; la reacción se conduce de preferencia bajo condiciones básicas o ácidas, más preferiblemente bajo condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, de preferencia bases orgánicas, más preferiblemente una base de nitrógeno, y todavía de una manera muy preferible una base de nitrógeno terciario. Los ejemplos de la base de nitrógeno terciario incluyen trietil-amina, di-isopropil-etil-amina, DBU, TMEDA, y trimetil-amina. La reacción se puede conducir en cualquier solvente adecuado, de preferencia un solvente polar, tal como un acetato de etilo, o un solvente halogenado, más preferiblemente cloruro de metileno o acetato de etilo. El tiempo y la temperatura de reacción se seleccionan como para llevar la reacción hasta terminar en un tiempo mínimo si la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente, la reacción se puede conducir de 0°C hasta el reflujo, de preferencia de 0°C a 40°C, más preferiblemente de 15°C a 30°C, tal como la temperatura ambiente, durante 10 minutos a 12 horas, de preferencia de 20 minutos a 6 horas, y muy preferiblemente de 30 minutos a 4 horas, tal como durante 1 hora.

Otra modalidad importante de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula VI como se define anteriormente, o una sal del mismo. Un compuesto de la Fórmula VI se puede utilizar, entre otras cosas, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, de preferencia inhibidores de renina, tales como alisquirreno, en especial como se describe en lo siguiente.

En una modalidad preferida adicional de la invención, esta

síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, la fabricación de un compuesto de la Fórmula VII:



10 en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III anterior, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV anterior, y PG es un grupo protector de amino, o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación (de preferencia  
consistiendo en) la conversión del carbonilo de un compuesto de la Fórmula VI, en especial sintetizado como en el paso precedente, hasta una olefina. Este paso del proceso como tal, así como un  
compuesto de la Fórmula VII (y sus modalidades preferidas descritas  
15 posteriormente), o una sal del mismo, también forman modalidades de la invención.

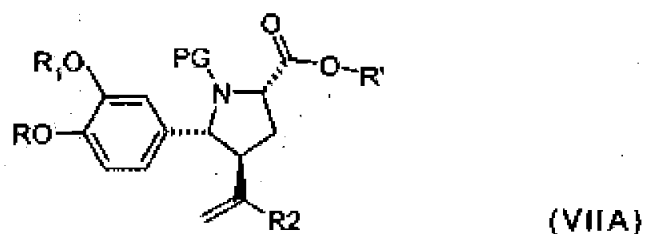
La conversión se puede efectuar mediante cualquier método conocido por la persona experta en la materia. De preferencia, la reacción es una reacción de Wittig o de tipo Wittig, o una olefinación de Peterson, o mediante la reacción con el reactivo de Petasis. Los  
20 reactivos típicos para la reacción de Wittig son los hialuros de fósforo que se pueden obtener a partir de la sal de fosfonio respectiva y una base. La sal de fosfonio de preferencia se puede obtener a partir de una fosfina, por ejemplo una aril-fosfina o una  
25 alquil-fosfina, y un haluro de metilo, tal como MeBr. La trifenil-fosfina

es la fosfina de elección. El hialuro también se puede preparar a partir de fosfonatos, óxidos de fosfina, bisamidas de ácido fosfónico, y fosfonotioatos de alquilo en lugar de fosfinas. En este contexto, se prefieren los fosfonatos, y la reacción es referida como la reacción de Homer-Emmons. La base utilizada para preparar los hialuros de preferencia es una base fuerte, dependiendo de la sal empleada. Los ejemplos incluyen hidruro de sodio, butil-litio, di-isopropil-amida de litio, amida de sodio, o un alcóxido de sodio, de preferencia hidruro de sodio, butil-litio, o di-isopropil-amida de litio. De una manera preferible, el hialuro se prepara *in situ* antes de la adición de un compuesto de la Fórmula VI. La reacción de Wittig o de tipo Wittig tiene lugar de preferencia en un solvente inerte. De una manera más preferible en tetrahidrofurano o en tolueno. El tiempo y la temperatura de reacción se seleccionan como para llevar la reacción hasta terminar en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente, la reacción se puede conducir desde -78°C hasta el reflujo, de preferencia de -30°C a 30°C, más preferiblemente de -15°C a 10°C, tal como a 0°C, durante 10 minutos a 12 horas, de preferencia de 20 minutos a 6 horas, y de una manera muy preferible de 30 minutos a 4 horas, tal como de 1 a 2 horas.

La reacción de Peterson se puede llevar a cabo mediante métodos convencionales, ver, por ejemplo, Peterson D. J., *J. Org. Chem.* 1968, 33, 780. El uso del reactivo de Petasis se puede ejemplificar mediante, por ejemplo, el empleo de los métodos que se encuentran en Petsisi N. A. y colaboradores, *J. Amer. Chem. Soc.*,

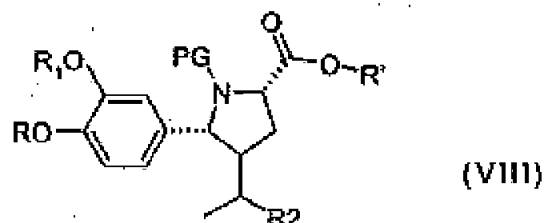
1990, 112, 6392, y Petasis N. A. y colaboradores, *Tetrahedron Letters*, 1995, 36, 2393 y Payack J. F., *Org. Process Research & Dev.* 2004, 8, 256.

Bajo las condiciones básicas de la reacción de Wittig, se puede observar la epimerización del sustituyente C4. Por consiguiente, cuando se utiliza el diaestereómero preferido resultante de la Fórmula IVA como se muestra anteriormente, se puede obtener la estereoquímica deseada, como se muestra en la Fórmula VIIA siguiente, y como se requiere, por ejemplo, para el alisquireno:



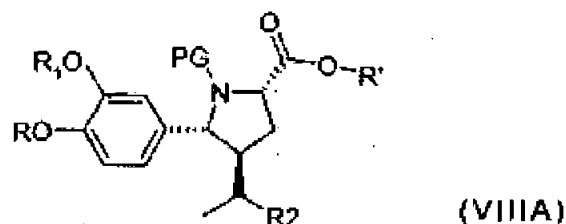
Otra modalidad importante de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula VII como se define anteriormente, o una sal del mismo. Un compuesto de la Fórmula VII se puede utilizar, entre otras cosas, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, de preferencia los inhibidores de renina, tales como el alisquireno, en especial como se describe en lo siguiente.

En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, la fabricación de un compuesto de la Fórmula VIII:



en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III anterior, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV anterior, y PG es un grupo protector de amino, o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación (de preferencia  
5  
consistiendo en) la hidrogenación de la olefina de un compuesto de la Fórmula VII, especialmente sintetizado como en el paso precedente. Este paso del proceso como tal, así como un compuesto de la Fórmula VIII (y sus modalidades preferidas descritas posteriormente), o una sal del mismo, también forman modalidades  
10 de la invención.

De una manera preferible, el compuesto de la Fórmula VIII tiene la estereoquímica mostrada en seguida, en la Fórmula VIIIA:

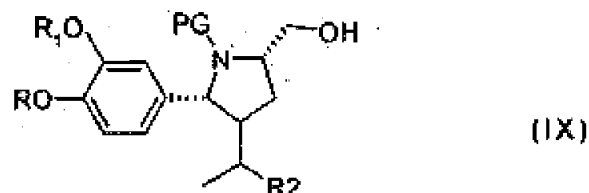


Esta reacción de preferencia tiene lugar bajo condiciones como para mantener las otras funcionalidades sobre la molécula intactas, en particular el grupo protector de amino PG. La hidrogenación normalmente tiene lugar en la presencia de un catalizador  
20 seleccionado a partir de un catalizador heterogéneo o un catalizador homogéneo, tal como un catalizador de Wilkinson, de preferencia un catalizador heterogéneo. Los ejemplos del catalizador incluyen níquel de Raney, paladio/C, boruro de níquel, metal de platino u  
25 óxido de metal de platino, rodio, rutenio, y óxido de zinc, más

preferiblemente paladio/C, metal de platino, u óxido de metal de platino, y de una manera muy preferible paladio/C. El catalizador se utiliza de preferencia en una cantidad del 1 al 20 por ciento, más preferiblemente del 5 al 10 por ciento. La reacción se puede conducir a presión atmosférica o elevada, tal como a una presión de 2 a 10 bar, por ejemplo de 5 bar, y de una manera muy preferible, la reacción se conduce a presión atmosférica. La hidrogenación tiene lugar de preferencia en un solvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno. El tiempo y la temperatura de reacción se seleccionan como para llevar la reacción hasta terminar en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente, la reacción se puede conducir desde 0°C hasta el reflujo, de preferencia de 0°C a 40°C, más preferiblemente de 15°C a 30°C, tal como a temperatura ambiente, durante 10 minutos a 12 horas, de preferencia de 20 minutos a 6 horas, y muy preferiblemente de 30 minutos a 4 horas, tal como de 1 a 3 horas.

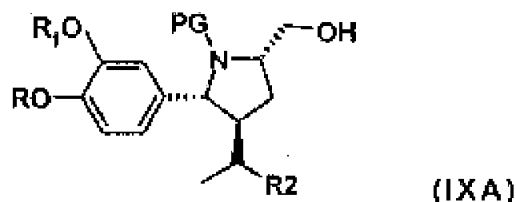
Otra modalidad importante de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula VIII como se define anteriormente, o una sal del mismo. Un compuesto de la Fórmula VIII se puede utilizar, entre otras cosas, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, de preferencia los inhibidores de renina, tales como alisquireno, en especial como se describe en lo siguiente.

En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, la fabricación de un compuesto de la Fórmula IX:



5            en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la  
 Fórmula III anterior, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la  
 Fórmula IV anterior, y PG es un grupo protector de amino, o una sal  
 del mismo, comprendiendo esta fabricación (de preferencia  
 consistiendo en) la reducción de la fracción de éster de un  
 10    compuesto de la Fórmula VIII, en especial sintetizado como en el  
 paso precedente, hasta un alcohol. Este paso del proceso como tal,  
 así como un compuesto de la Fórmula IX (y sus modalidades  
 preferidas descritas posteriormente), o una sal del mismo, también  
 forman modalidades de la invención.

15            De una manera preferible, el compuesto de la Fórmula IX tiene  
 la estereoquímica mostrada en seguida, en la Fórmula IXA:



20            Esta reacción de preferencia tiene lugar bajo condiciones como  
 para mantener las otras funcionalidades sobre la molécula intactas,  
 en particular el grupo protector de amino PG. Esta reacción es bien  
 conocida para una persona experta en la materia, y se describe, por  
 25    ejemplo, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de

*Química Orgánica*), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen IV/c, Reduction I & II. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. La reducción normalmente tiene lugar en la presencia de un agente reductor adecuado seleccionado a partir de  $\text{LiAlH}_4$ , hidruros de litio-trialcoxi-aluminio, por ejemplo hidruro de litio-triterbutiloxi-aluminio, DIBALH, Red-Al, trietil-borohidruro de litio,  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ ,  $\text{LiBH}_4$ , borohidruros de trialquil-amonio, y  $\text{NaBH}_4$ . Un ejemplo preferido del reactivo es  $\text{NaBH}_4$  debido a su selectividad.

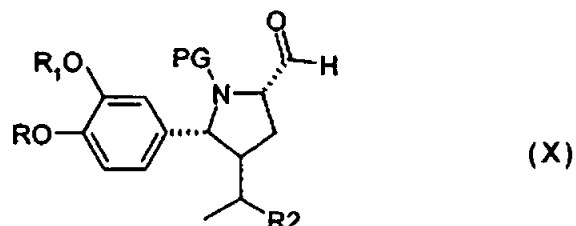
La reducción tiene lugar de preferencia en un solvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno. El tiempo y la temperatura de reacción se seleccionan como para llevar la reacción hasta terminar en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Normalmente, la reacción se puede conducir desde  $-78^\circ\text{C}$  hasta el reflujo, de preferencia de  $-30^\circ\text{C}$  a  $30^\circ\text{C}$ , más preferiblemente de  $-15^\circ\text{C}$  a  $10^\circ\text{C}$ , tal como a  $0^\circ\text{C}$ , durante 10 minutos a 12 horas, de preferencia de 20 minutos a 6 horas, y muy preferiblemente de 30 minutos a 4 horas, tal como de 1 a 3 horas.

Entonces se puede utilizar adicionalmente un compuesto de la Fórmula IX en un número de maneras en la síntesis de los inhibidores de renina, tales como alisquireno. De preferencia, el compuesto se somete a los pasos descritos con detalle en la Solicitud de Gran Bretaña Número 0511686.8, como se muestra más adelante.

Por consiguiente, un proceso para la síntesis de un inhibidor de

renina, tal como alisquireno, comprende oxidar un compuesto de la Fórmula IX, en especial sintetizado como en los pasos precedentes, hasta un compuesto oxo de la Fórmula X:

5

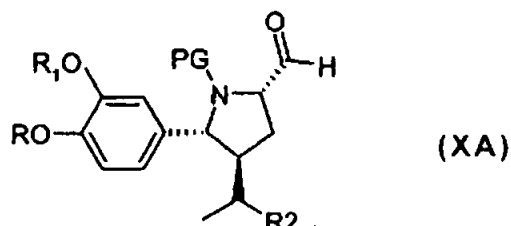


en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III anterior, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV anterior, y PG es un grupo protector de amino.

10

De una manera preferible, el compuesto de la Fórmula X tiene la estereoquímica mostrada en seguida, en la Fórmula XA:

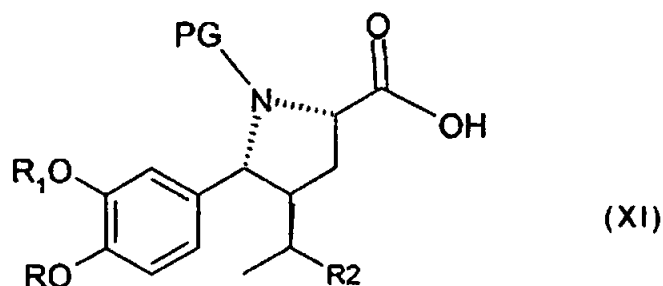
15



La reacción tiene lugar especialmente bajo condiciones acostumbradas que permitan la oxidación de un grupo hidroxilo hasta un grupo oxo, y empleando los reactivos de oxidación acostumbrados (oxidantes). Esta reacción puede hacer uso de los oxidantes que permitan la conversión directa desde un compuesto de la Fórmula IX de un aldehído correspondiente de la Fórmula X, o una sal del mismo, o se puede conducir oxidando primero hasta un grupo carboxilo de la Fórmula XI:

20

25



5

en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la  
Fórmula III anterior, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la  
Fórmula IV anterior, y PG es un grupo protector de amino, el cual  
entonces se puede reducir con agentes reductores hasta un aldehído  
10 de la Fórmula X. La reacción directa hasta un aldehído de la Fórmula  
X, por ejemplo, puede tener lugar en la presencia de un oxidante que  
permita la oxidación de un alcohol hasta un aldehído sin una  
formación indebida del ácido de la Fórmula XI, por ejemplo bajo  
condiciones de Oppenauer (por ejemplo, utilizando ciclohexanona,  
15 aldehído cinámico, o anisaldehído como oxidante, en la presencia de  
un alcoholato de aluminio, tal como terbutoxi-alcoholato de aluminio),  
de preferencia con ácido crómico, dicromato/ácido sulfúrico,  
clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, ácido nítrico,  
dióxido de manganeso, o dióxido de selenio, o mediante  
20 deshidrogenación catalítica, o más preferiblemente utilizando los  
oxidantes útiles bajo condiciones de reacción leves, tales como  
oxidación TEMPO (TEMPO = 2,2,6,6-tetrametil-piridin-nitroxilo) con  
blanqueador, por ejemplo cloruro de sodio o hipoclorito de calcio, de  
preferencia en la presencia de una sal de bromuro, por ejemplo  
25 bromuro de potasio, en un solvente apropiado, tal como cloruro de

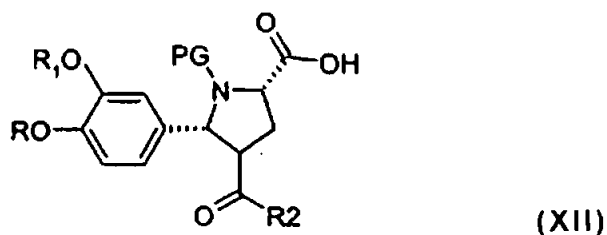
metileno y/o agua, o con diacetoxi-yodo-benceno en un solvente apropiado, por ejemplo cloruro de metileno, a temperaturas, por ejemplo, de 0°C a 50°C; bajo condiciones de Swern, por ejemplo utilizando sulfóxido de dimetilo en la presencia de cloruro de oxalilo, 5 por ejemplo a temperaturas reducidas, tales como desde -90°C hasta 0°C, de preferencia en la presencia de una base de nitrógeno terciario, tal como trietil-amina; bajo condiciones de Corey-Kim, por ejemplo utilizando sulfuro de dimetilo en la presencia de N-cloro-succinimida; empleando condiciones de Moffat-Pfitzner, por ejemplo 10 oxidación con sulfóxido de dimetilo en la presencia de dicitclohexil-carbodi-imida; oxidación de Dess-Martin en la presencia de peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona) en un solvente apropiado, tal como cloruro de metileno, por ejemplo a temperaturas desde 0°C hasta 50°C; o 15 utilizando un complejo de SO<sub>3</sub>/piridina en sulfóxido de dimetilo, en ausencia o en la presencia de un solvente apropiado, tal como cloruro de metileno, a temperaturas, por ejemplo, desde -30°C hasta 30°C, o con menos preferencia utilizando deshidrogenación catalítica, por ejemplo en la presencia de plata, cobre, óxido de 20 cromo, u óxido de zinc. Cuando se requiera, la estequiometría de los oxidantes se selecciona apropiadamente para evitar una sobre-oxidación.

La oxidación de un compuesto de la Fórmula IX (o también de un compuesto de aldehído de la Fórmula X obtenido de preferencia 25 como se describe anteriormente), hasta un compuesto de la Fórmula

XI, por ejemplo, puede tener lugar con un reactivo de Jones ( $\text{CrO}_3$  en ácido sulfúrico acuoso/acetona), con dióxido de manganeso, con dicromato de piridinio, o especialmente bajo condiciones de oxidación de Pinnick, por ejemplo mediante oxidación con cloruro de sodio o hipoclorito de calcio en la presencia de una base, preferiblemente un difosfato ácido de metal alcalino, por ejemplo difosfato ácido de sodio, en un solvente o mezcla de solventes apropiados, por ejemplo un alcohol, tal como terbutanol, 2-metil-2-buteno, y/o agua, a temperaturas, por ejemplo, desde  $0^\circ\text{C}$  hasta  $50^\circ\text{C}$ . Entonces puede tener lugar la reducción de un compuesto de ácido de la Fórmula XI utilizando agentes reductores que permitan la reducción selectiva hasta un aldehído de la Fórmula X. Los agentes reductores, por ejemplo, se pueden seleccionar a partir de los hidruros complejos apropiados, tales como  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ , y también se puede utilizar el compuesto de la Fórmula XI en una forma con un grupo carboxilo activado, por ejemplo como el haluro de ácido, éster activo, anhídrido (por ejemplo mixto), o mediante activación *in situ*, por ejemplo en una forma activa o mediante activación como se describe más adelante para el acoplamiento de un compuesto de la Fórmula XI y un compuesto de la Fórmula XIV, cuyo compuesto se describirá posteriormente. Por ejemplo, en el caso de un cloruro de ácido de un compuesto de la Fórmula XI, la reducción hasta un aldehído de la Fórmula X puede tener lugar con  $\text{LiAlH (terbutoxi)}_3$  (hidruro de litio-tri-(terbutoxi)-aluminio), en un solvente apropiado, por ejemplo 2-metoxi-etil-éter (diglima), o se puede utilizar

borohidruro de sodio o complejos del mismo. De una manera alternativa, la reducción puede tener lugar mediante hidrogenación en la presencia de catalizadores de hidrogenación parcialmente envenenados, por ejemplo bajo condiciones de reducción 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 etilo, o una mezcla de dos o más de estos solventes, a las temperaturas acostumbradas, por ejemplo de 0°C a 80°C.

De una manera alternativa, el compuesto de la Fórmula X se puede obtener mediante diferentes planteamientos. Un planteamiento involucra, como un paso adicional o como una síntesis individual, la fabricación de un compuesto de la Fórmula XII:

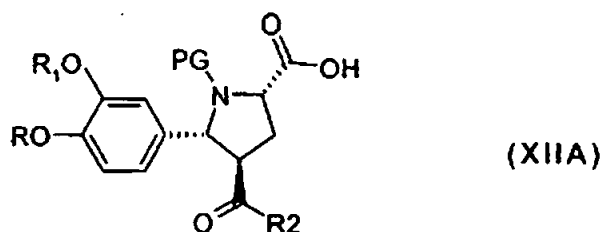


en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III anterior, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV anterior, y PG es un grupo protector de amino, comprendiendo esta fabricación (de preferencia consistiendo en) la hidrólisis de la fracción de éster de un compuesto de la Fórmula VI, especialmente sintetizado como en el paso precedente, hasta un ácido.

La reacción de preferencia se conduce bajo condiciones

básicas o ácidas, más preferiblemente bajo condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, de preferencia bases inorgánicas, más preferiblemente hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos. Los ejemplos de las bases preferidas incluyen LiOH, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, 5 carbonato de potasio. La reacción se puede conducir en cualquier solvente adecuado, de preferencia un sistema de solvente acuoso, tal como agua/tetrahidrofurano, o alcoholes acuosos, por ejemplo metanol, mezclas de metanol y agua, y más preferiblemente 10 agua/tetrahidrofurano. El tiempo y la temperatura de reacción se seleccionan como para llevar la reacción hasta terminar en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente, la reacción se puede conducir desde 0°C hasta el reflujo, de preferencia de 0°C a 40°C, más preferiblemente de 15°C a 15 30°C, tal como a temperatura ambiente, durante 1 hora a 48 horas, de preferencia de 6 horas a 36 horas, y de una manera muy preferible de 12 horas a 36 horas, tal como durante 24 horas.

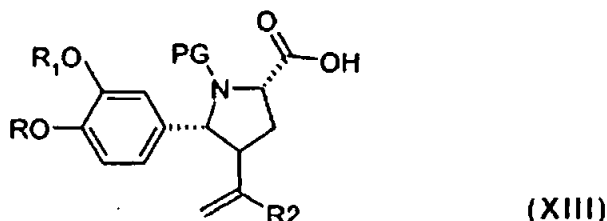
Bajo las condiciones de la hidrólisis, se puede observar 20 epimerización del sustituyente C4. Por consiguiente, cuando se utiliza el diaestereómero preferido resultante de la Fórmula IVA, como se muestra anteriormente, se puede obtener la estereoquímica deseada, como se muestra en la Fórmula XIIA siguiente, y según se requiera, por ejemplo, para el alisquireno:



5           Un compuesto de la Fórmula XII se puede utilizar, entre otras cosas, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, de preferencia los inhibidores de renina, tales como alisquireno, en especial como se describe en lo siguiente.

10           En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, la fabricación de un compuesto de la Fórmula X como se describe anteriormente, comprendiendo esta fabricación (de preferencia consistiendo en), someter a un compuesto de la Fórmula XII a los pasos de conversión de la cetona hasta una olefina de  
15           acuerdo con un método conocido en la técnica y como se describe, por ejemplo, en lo anterior, y la reducción de la fracción de ácido carboxílico hasta un aldehído.

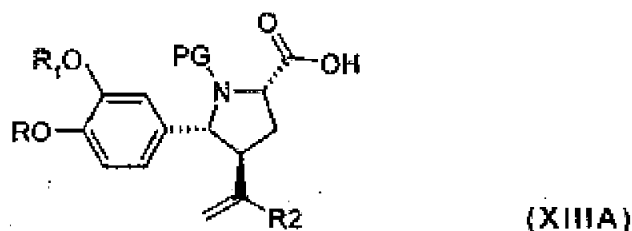
20           Otro planteamiento diferente para obtener un compuesto de la Fórmula X, involucra, como un paso adicional o como una síntesis individual, la fabricación de un compuesto de la Fórmula XIII:



25           en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la

Fórmula III anterior,  $R_2$  es como se define para un compuesto de la Fórmula IV anterior, y PG es un grupo protector de amino, comprendiendo esta fabricación (de preferencia consistiendo en) la hidrólisis de la fracción de éster de un compuesto de la Fórmula VII especialmente sintetizado como en el paso precedente, hasta un ácido.

De una manera preferible, el compuesto de la Fórmula XIII tiene la estereoquímica mostrada en seguida, en la Fórmula XIII A:



Esta conversión procede bajo condiciones convencionales y como se describe, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales.

La reacción se conduce de preferencia bajo condiciones básicas o ácidas, más preferiblemente bajo condiciones básicas. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, de preferencia bases inorgánicas. Los ejemplos de la base preferida incluyen LiOH, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio. La reacción se puede conducir en cualquier solvente adecuado, de preferencia un sistema de solvente acuoso, tal como agua/tetrahidrofurano, o alcoholes acuosos, por ejemplo metanol, mezclas de etanol y agua, y muy preferiblemente agua/tetrahidrofurano. El tiempo y la temperatura de reacción se

seleccionan como para llevar la reacción hasta terminar en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente, la reacción se puede conducir desde 0°C hasta el reflujo, de preferencia de 0°C a 40°C, más preferiblemente de 15°C a 30°C, tal como a temperatura ambiente, durante 1 hora a 48 horas, de preferencia de 6 horas a 36 horas, y de una manera muy preferible de 12 horas a 36 horas, tal como durante 24 horas.

Un compuesto de la Fórmula XIII se puede utilizar, entre otras cosas, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas, de preferencia los inhibidores de renina, tales como alisquireno, en especial como se describe en lo siguiente.

En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, la fabricación de un compuesto de la Fórmula X como se describe anteriormente, comprendiendo esta fabricación (de preferencia consistiendo en), la hidrogenación de la olefina de un compuesto de la Fórmula XIII, en especial como se sintetiza en el paso precedente, seguida por reducción hasta el aldehído.

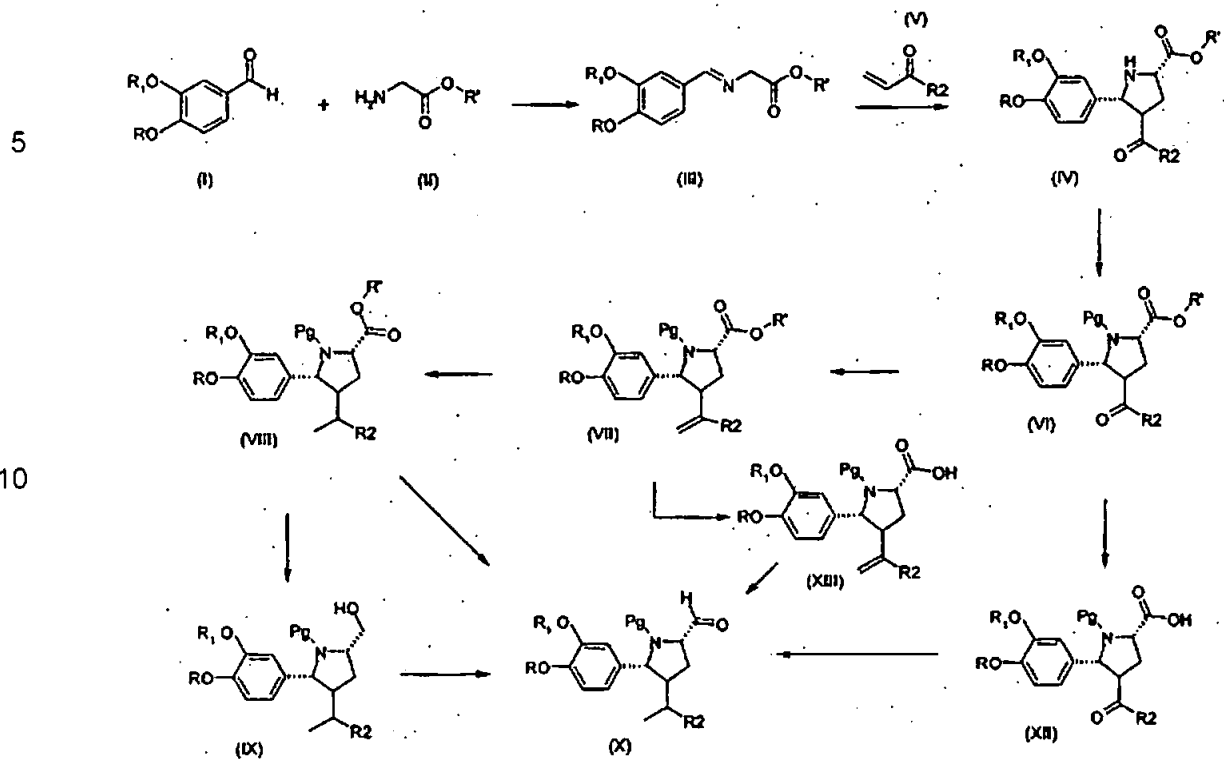
La reacción de hidrogenación de preferencia tiene lugar bajo condiciones como para mantener las otras funcionalidades sobre la molécula intactas, en particular el grupo protector de amino PG. La hidrogenación típicamente tiene lugar en la presencia de un catalizador seleccionado a partir de un catalizador heterogéneo o un catalizador homogéneo, tal como un catalizador de Wilkinson, de preferencia un catalizador heterogéneo. Los ejemplos del catalizador

incluyen níquel de Raney, paladio/C, boruro de níquel, metal de platino u óxido de metal de platino, rodio, rutenio, y óxido de zinc, más preferiblemente paladio/C, metal de platino, u óxido de metal de platino, y de una manera muy preferible, paladio/C. El catalizador se  
5 utiliza de preferencia en una cantidad del 1 al 20 por ciento, más preferiblemente del 5 al 10 por ciento. La reacción se puede conducir a presión atmosférica o elevada, tal como a una presión de 2 a 10 bar, por ejemplo a 5 bar, más preferiblemente la reacción se conduce a presión atmosférica. La hidrogenación tiene lugar de preferencia  
10 en un solvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno. El tiempo y la temperatura de reacción se seleccionan como para llevar la reacción hasta terminar en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente, la reacción se puede conducir desde 0°C hasta el reflujo, de preferencia de 0°C a 40°C, más preferiblemente e 15°C a 30°C, tal  
15 como a temperatura ambiente, durante 10 minutos a 12 horas, de preferencia de 20 minutos a 6 horas, y más preferiblemente de 30 minutos a 4 horas, tal como de 1 a 3 horas.

Un planteamiento todavía diferente para obtener un compuesto  
20 de la Fórmula X, involucra, como un paso adicional o como una síntesis individual, la reducción de la fracción de éster de un compuesto de la Fórmula VIII, en especial como se sintetiza en el paso precedente, hasta un aldehído.

Los diferentes métodos para obtener los compuestos de la  
25 Fórmula X empleando cualquiera de los métodos descritos

anteriormente, ya sea solos o en combinación, se resumen en el siguiente Esquema 1:



Entonces se puede utilizar adicionalmente un compuesto de la Fórmula X en un número de maneras en la síntesis de los inhibidores de renina, tales como alisquireno. De preferencia, el compuesto se somete a los pasos descritos con detalle en la Solicitud de Patente Británica Número 0511686.8, como se muestra más adelante. Para mayor conveniencia, las transformaciones solamente se muestran para el caso cuando  $R_2$  es metilo, para dar un sustituyente de isopropilo. Aunque se prefiere esta modalidad, las transformaciones se pueden llevar a cabo igualmente bien con los compuestos preparados anteriormente, en donde  $R_2$  tiene cualquier otra

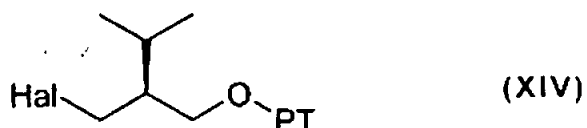
20

25

definición. En todos los compuestos mostrados más adelante, la posición del sustituyente que lleva  $R_2$ , que es metilo (es decir, que da como resultado un sustituyente de isopropilo), tiene una estereoquímica definida, de preferencia la configuración-S.

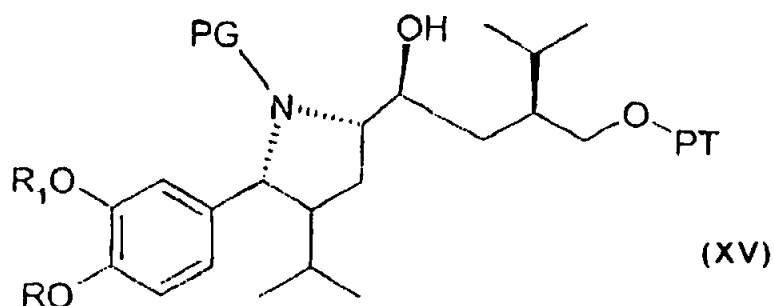
5 Por consiguiente, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende además hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula X como recién se definió, bajo condiciones de Grignard o de tipo Grignard, con un reactivo preparado mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula XIV:

10



en donde Hal es halógeno, de preferencia cloro, bromo, o yodo, y PT es un grupo protector de hidroxilo, con un metal, para dar un  
15 compuesto de la Fórmula XV:

20



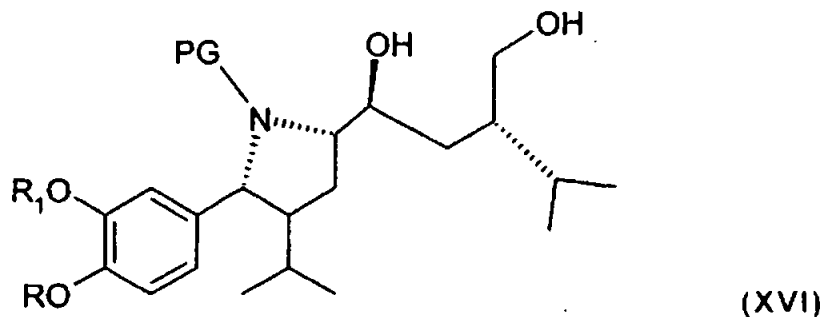
en donde R,  $R_1$  y PG son como se definen en la Fórmula III, y PT es un grupo protector de hidroxilo, de preferencia uno que se pueda remover selectivamente sin la remoción del grupo protector  
25 PG, por ejemplo 1-fenil-alkilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como

bencilo, o una sal del mismo. La diaestereoselectividad de esta reacción es muy alta, por ejemplo mayor de 99:1, es decir, prácticamente no se observa el otro posible diaestereoisómero. Esto muestra una gran ventaja del uso del sistema de anillo de pirrolidina para esta conversión, y por lo tanto, también en la síntesis de los inhibidores de renina, tales como alisquireno.

La reacción de preferencia tiene lugar con un metal que reaccione con el compuesto de la Fórmula VI, para dar el compuesto de metal correspondiente, por ejemplo un compuesto de metal de litio, sodio, hierro, zinc, estaño, indio, manganeso, aluminio, o cobre, o  $MnX$ ,  $(alquilo)_3MnLi-$ , ó  $-CeX_2$ , en donde X es halógeno, tal como Cl, I, ó Br, más preferiblemente Br; o además un reactivo que se pueda obtener con combinaciones de metales, tales como Mg/Fe, o todavía además con ácidos de Lewis, tal como un complejo de  $BF_3 \cdot \text{dietil-éter}$ , o  $MgBr_2$ , o similar, para dar un reactivo de tipo Grignard para la reacción de tipo Grignard, o con magnesio, dando 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 un éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano, un alquil-éter, por ejemplo dietil-éter, terbutil-metil-éter, un hidrocarburo, tal como tolueno, o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo cloruro de metileno, a temperaturas, por ejemplo, en el intervalo de  $0^\circ C$  a  $70^\circ C$ . Los reactivos de Grignard o de tipo Grignard, o los compuestos de organolitio son los preferidos, y se prefieren en particular los reactivos de Grignard o de tipo

Grignard.

Un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende además desproteger un compuesto de la Fórmula XV como recién se definió, mediante la remoción del grupo protector de hidroxilo PT, por ejemplo en el caso de un grupo protector que se pueda remover mediante hidrogenación, tal como 1-fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo bencilo, mediante hidrogenación catalítica, para dar un compuesto de la Fórmula XVI:

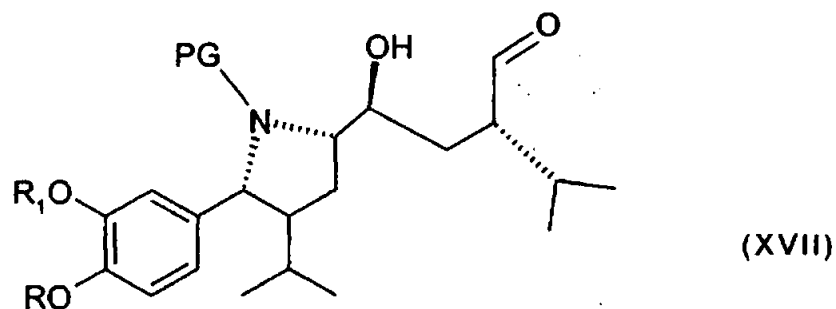


15 en donde R, R<sub>1</sub>, y PG son como se definen para la Fórmula III anterior, o una del mismo. La desprotección tiene lugar bajo condiciones convencionales, por ejemplo en el caso de la remoción del grupo protector mediante hidrogenación con hidrógeno en la presencia de un catalizador, tal como un catalizador de metal noble, por ejemplo paladio, que puede estar presente sobre un portador, tal como carbón, en un solvente apropiado, tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, o en solventes no alcohólicos, tales como (pero sin restringirse a) tolueno o acetato de etilo, a temperaturas apropiadas, por ejemplo en el intervalo de 0°C a 50°C.

25 Un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como

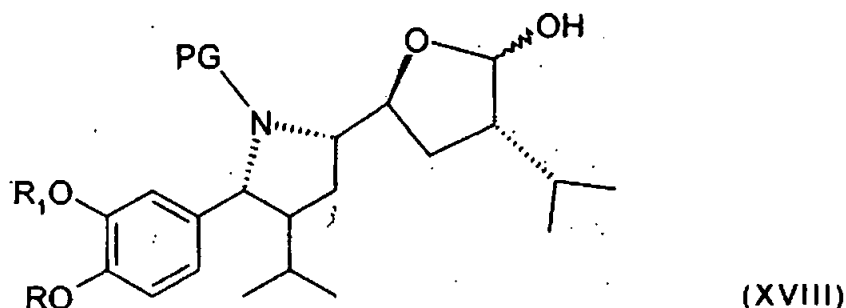
alisquireno, comprende además oxidar un compuesto de la Fórmula XVI en el grupo hidroxilo primario, hasta un compuesto de aldehído de la Fórmula XVII:

5



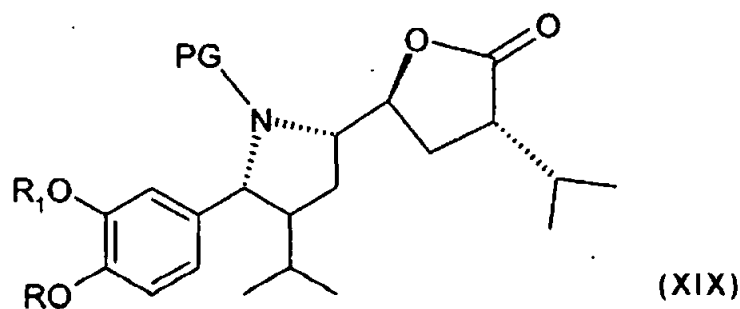
en donde R, R<sub>1</sub>, y PG son como se definen para la Fórmula III anterior, o una sal del mismo, que entonces se cicla espontáneamente para producir un lactol de la Fórmula XVIII:

15



que, ya sea en la misma mezcla de reacción (*in situ*), o bien después del aislamiento y en un paso separado del proceso, se oxida entonces hasta una lactona de la Fórmula XIX:

20



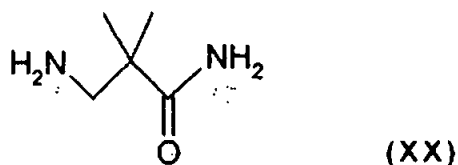
25

en donde, en las Fórmulas XVIII y XIX, R, R<sub>1</sub>, y PG son como

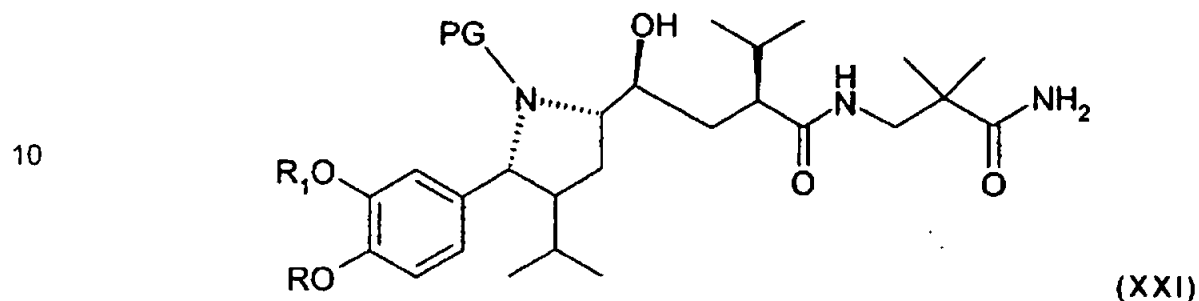
se definen para un compuesto de la Fórmula III anterior. La oxidación de un compuesto de la Fórmula XVI que da como resultado el lactol de la Fórmula XVIII, de preferencia tiene lugar bajo las condiciones mencionadas como preferidas para la oxidación de un compuesto de la Fórmula IX hasta un aldehído de la Fórmula X, por ejemplo con SO<sub>3</sub>/piridina, en la presencia de sulfóxido de dimetilo, en un solvente apropiado, tal como cloruro de metileno, de preferencia en la presencia de una base de nitrógeno terciario, tal como trietil-amina, por ejemplo a temperaturas desde -30°C hasta 50°C. La oxidación subsecuente hasta el compuesto de la Fórmula XIX puede tener lugar bajo las mismas condiciones de reacción, empleando un exceso de algunos de los reactivos mencionados anteriormente, o se puede aislar y oxidar por separado con reactivos adicionales, por ejemplo los mencionados anteriormente, más preferiblemente utilizando TEMPO/diacetoxi-yodo-benceno.

De una manera alternativa, también se puede oxidar en el alcohol primario sin afectar el alcohol secundario, hasta el compuesto XIX, con el reactivo de TPAP (perrutenato de tetra-N-propil-amonio, por ejemplo de acuerdo con la referencia de la literatura, S. Ley y colaboradores, *Synthesis*, 639 (1994)). Este método es el particularmente preferido.

En una modalidad adicional, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende además hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIX como recién se definió, o una sal del mismo, con una amina de la Fórmula XX:



(en donde el nitrógeno de amido también se puede proteger, si se desea, y entonces se puede remover el grupo protector en el compuesto protegido correspondiente de la Fórmula XXI), o una sal del mismo, obteniendo un compuesto de la Fórmula XXI:



en donde R, R<sub>1</sub>, y PG son como se definen para un compuesto de la Fórmula III, o una sal del mismo.

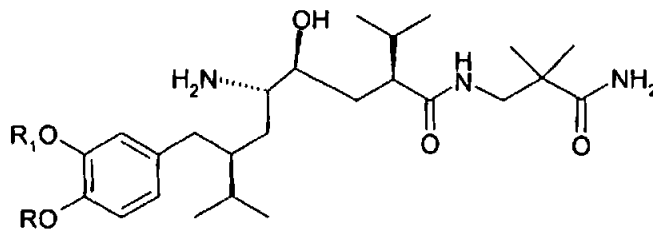
La reacción de preferencia tiene lugar bajo condiciones convencionales para la formación de una amida a partir de una lactona, por ejemplo en un solvente o mezcla de solventes apropiados, por ejemplo en un éter, tal como terbutil-metil-éter, de preferencia en la presencia de un catalizador bifuncional,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

18

- la manufactura de un compuesto de Fórmula VI de acuerdo con la Reivindicación 9, o una sal del mismo, y

- la manufactura de un compuesto de la Fórmula XII de acuerdo con la Reivindicación 22, o una sal del mismo

28. Un proceso para la manufactura de un compuesto de la Fórmula XXIII,



(XXIII)

donde R y R<sub>1</sub> son como se define para un compuesto de la Fórmula III según las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, que comprende uno o más de los siguientes pasos individuales o en cualquier combinación:

- la manufactura de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal del mismo,

- la manufactura de Un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la Reivindicación 5, o una sal del mismo,

- la manufactura de un compuesto de Fórmula VI de acuerdo con la Reivindicación 9, o una sal del mismo,

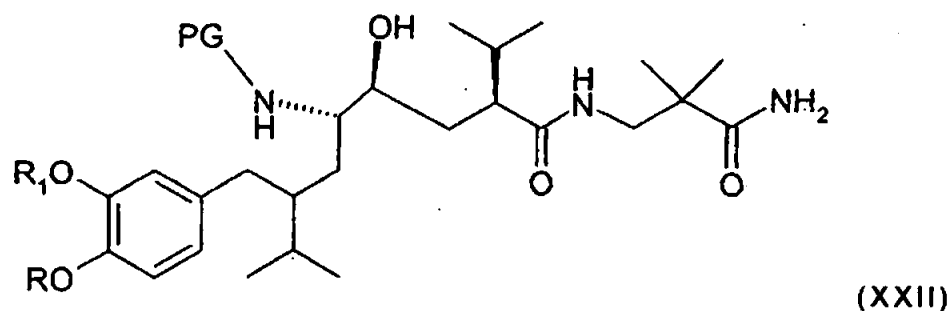
- la manufactura de un compuesto de Fórmula VII de acuerdo con la Reivindicación 13, o una sal del mismo, y

- la manufactura de un compuesto de la Fórmula XIII de acuerdo con la Reivindicación 23, o una sal del mismo.

\*\*\*\*\*

En una modalidad adicional, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende además abrir el anillo en un compuesto de la Fórmula XXI mediante abertura de anillo reductiva, hasta un compuesto de la Fórmula XXII:

5



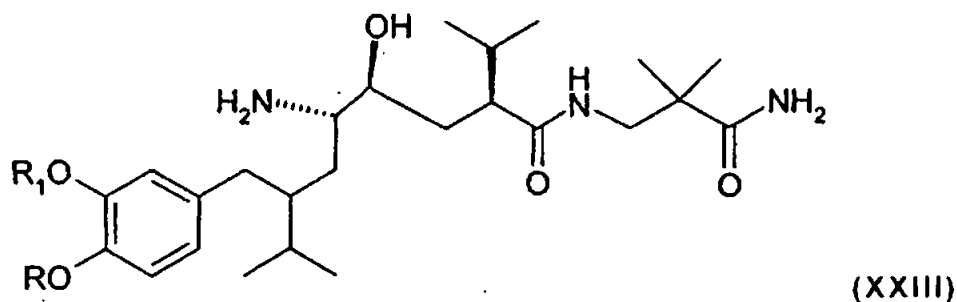
10 en donde R, R<sub>1</sub>, y PG son como se definen para un compuesto de la Fórmula III, o una sal del mismo.

La abertura de anillo reductiva de preferencia tiene lugar bajo condiciones que empleen metales apropiados como reductores, por ejemplo bajo condiciones comparables a aquéllas de una reducción de Birch, con metales alcalinos y amoniaco líquido, por ejemplo con sodio o litio, en la presencia de amoniaco líquido (NH<sub>3</sub>), en la presencia o en ausencia de un solvente o mezcla de solventes adicionales apropiados, tales como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano, y/o un alcohol, por ejemplo etanol, a temperaturas más bajas, por ejemplo de -90°C a -20°C, por ejemplo a aproximadamente -78°C. Son posibles métodos de reducción alternativos, por ejemplo reducción con calcio en butanol terciario, otros métodos de reducción con calcio, diterbutil-difenilida de litio, magnesio en antraceno, o similares, que no requieran del uso de amoniaco líquido y de bajas temperaturas (<-20°C).

25

En una modalidad adicional, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende además desproteger un compuesto de la Fórmula XXII, para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula XXIII:

5



10 el cual es farmacéuticamente activo, en especial como un inhibidor de renina, en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III, o una sal del mismo; y si se desea, convertir un compuesto libre que se pueda obtener de la Fórmula XXIII en una sal, o una sal que se pueda obtener en el compuesto

15 libre de la Fórmula XXIII o en una sal diferente del mismo. Por ejemplo, si PG es (lo que se prefiere) un grupo alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo, la remoción puede tener lugar bajo las condiciones acostumbradas, por ejemplo en la presencia de un ácido, tal como ácido halohídrico, en

20 un solvente apropiado, tal como dioxano, por ejemplo a temperaturas desde 0°C hasta 50°C, por ejemplo a temperatura ambiente.

En un aspecto, el proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XIII, o una sal del mismo, comprende primero abrir el anillo en un compuesto de la Fórmula XXI, como se describe

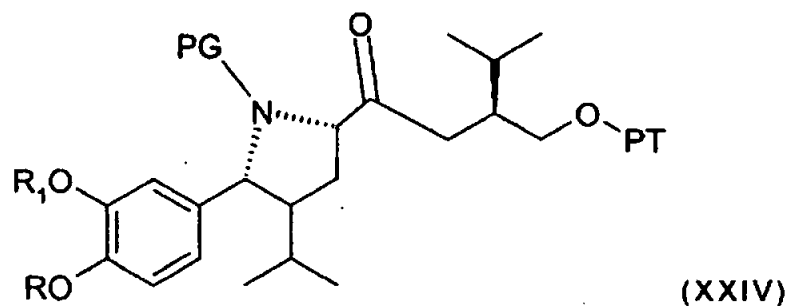
25 anteriormente, mediante su reducción selectiva hasta un compuesto

de la Fórmula XXII como se describe anteriormente, o una sal del mismo, y luego se desprotege un compuesto de la Fórmula XXII para dar el compuesto correspondiente de la Fórmula XXIII, o una sal del mismo, y si se desea, convertir un compuesto libre que se pueda  
5 obtener de la Fórmula XXIII en una sal, o una sal que se pueda obtener en el compuesto libre de la Fórmula XIII ó en una sal diferente del mismo.

De una forma alternativa, como una segunda modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como  
10 alisquireno, comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XI (el cual se puede obtener como se describe anteriormente, o primero oxidando un compuesto de la Fórmula IX, y esta reacción puede hacer uso de los oxidantes que conduzcan a un aldehído correspondiente de la Fórmula V, o una sal del mismo, y  
15 luego se oxida el aldehído de la Fórmula X adicionalmente hasta el ácido carbónico de la Fórmula XI, o una sal del mismo, por ejemplo mediante reacciones análogas a las descritas anteriormente), como se describe en lo anterior, o una sal del mismo (que se puede obtener de preferencia como se describe anteriormente, en donde se  
20 describe primero la síntesis de un compuesto de la Fórmula XI), en donde R, R<sub>1</sub>, y PG son como se definen en lo anterior para un compuesto de la Fórmula III, o una sal del mismo, con un reactivo capaz de activar el grupo carboxilo, en especial capaz de transformarlo en un haluro de ácido, un anhídrido de ácido mixto, o  
25 una carbonil-imidazolida, y entonces se hace reaccionar con el

derivado metalo-orgánico de un compuesto de la Fórmula XIV como se define anteriormente, en especial un derivado de zinc o de magnesio, para obtener un compuesto de la Fórmula XXIV:

5



en donde R, R<sub>1</sub>, y PG son como se definen para un compuesto de la Fórmula III, y PT es como se define para un compuesto de la Fórmula XIV, o una sal del mismo.

La activación del grupo carboxilo en un compuesto de la Fórmula XI para formar un derivado reactivo del mismo, de preferencia tiene lugar bajo las condiciones de condensación acostumbradas, en donde, entre los posibles derivados reactivos de un ácido de la Fórmula XI, se prefieren los ésteres reactivos (tales como el hidroxibenzotriazol (HOBt), pentafluorofenilo, 4-nitrofenilo, ó N-hidroxisuccinimida-éster), imidazolida, haluros de ácido (tales como el cloruro o el bromuro de ácido), o anhídridos reactivos (tales como anhídridos mixtos con ácidos alcanoicos inferiores o anhídridos simétricos). Los derivados de ácido carbónico reactivos también se pueden formar *in situ*. La reacción se lleva a cabo disolviendo los compuestos de la Fórmula XI en un solvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-

2-pirrolidona, cloruro de metileno, o una mezcla de dos o más de estos solventes, y mediante la adición de una base adecuada, por ejemplo trietil-amina, di-isopropil-etil-amina (DIEA), ó N-metil-morfolina, y si el derivado reactivo del ácido de la Fórmula II se  
5 forma *in situ*, un agente de acoplamiento adecuado que forme un derivado reactivo preferido del ácido carbónico de la Fórmula XI *in situ*, por ejemplo, diciclohexil-carbodi-imida/1-hidroxi-benzotriazol (DCCI/HOBT); cloruro bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfinico (BOPCl); tetrafluoro-borato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-  
10 tetrametil-uronio (TPTU); tetrafluoro-borato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU); hexafluoro-fosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidino-fosfonio (PyBOP), clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodi-imida/hidroxi-benzotriazol ó 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (EDC/HOBT ó EDC/HOAt), ó HOAt solo, o  
15 con (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina. La mezcla de reacción de preferencia se agita a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y 50°C, en especial entre 0°C y 30°C, por ejemplo a temperatura ambiente. La reacción de preferencia se lleva a cabo bajo un gas inerte, por ejemplo nitrógeno o argón.

20 La reacción subsecuente con un derivado metalo-orgánico de un compuesto de la Fórmula XIV, en especial un derivado de zinc o de magnesio, o además un derivado de manganeso, aluminio, o cobre, entonces tiene lugar de preferencia bajo las condiciones acostumbradas, por ejemplo análogas a las condiciones de Grignard  
25 o de tipo Grignard mencionadas anteriormente para la reacción de un

compuesto de la Fórmula XIV con un aldehído de la Fórmula X.

En una modalidad adicional, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende reducir un compuesto de la Fórmula XXIV bajo condiciones estereoselectivas, y desproteger el compuesto resultante bajo remoción del grupo protector de hidroxilo PT, para dar un compuesto de la Fórmula XVI como se describe anteriormente, o una sal del mismo.

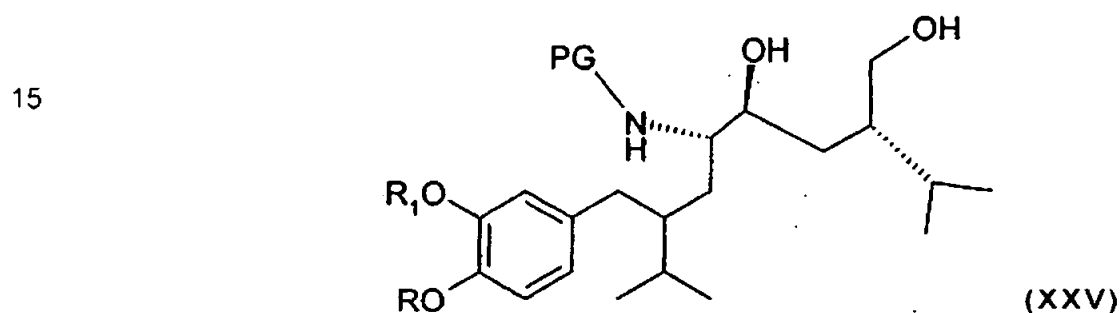
La reducción bajo condiciones estereoselectivas de preferencia tiene lugar en la presencia de un reductor estereoselectivo, tal como  $\text{LiAl}(\text{O-terbutilo})_3$ ,  $\text{LBH}(\text{butilo secundario})_3$  (Selectride®), selectride de potasio, o borohidruro/oxa-azaborolidina ("catalizadores-CBS-" originalmente basados en el trabajo de Corey, Bakshi, y Shibata, que se pueden sintetizar *in situ* a partir de un amino-alcohol y borano), o mediante hidrogenación estereoselectiva, por ejemplo en la presencia de catalizadores tales como  $[\text{Ru}_2\text{Cl}_4((\text{S- ó R-})\text{BINAP})]\text{NEt}_3$ ; las reacciones tienen lugar bajo las condiciones acostumbradas, por ejemplo en los solventes apropiados, tales como tetrahidrofurano, metanol, etanol, o mezclas de dos o más de estos solventes, por ejemplo a temperaturas desde  $-80^\circ\text{C}$  hasta  $50^\circ\text{C}$ . (Ver, por ejemplo, Rüeger y colaboradores, *Tetrahedron Letters*, 2000, 41, 10085).

Entonces la desprotección tiene lugar bajo condiciones convencionales, por ejemplo si PT es un grupo protector que se pueda remover mediante hidrogenación, tal como 1-fenil-alkilo de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo bencilo, mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo bajo condiciones análogas a las mencionadas

anteriormente para la desprotección de un compuesto de la Fórmula XV.

Un compuesto de la Fórmula XVI se puede hacer reaccionar adicionalmente para obtener un compuesto de la Fórmula XVIII, o una sal del mismo, como se describe en lo anterior, el cual entonces se puede hacer reaccionar además por medio de los pasos de reacción mostrados anteriormente, para dar un compuesto de la Fórmula XXIII, o una sal del mismo.

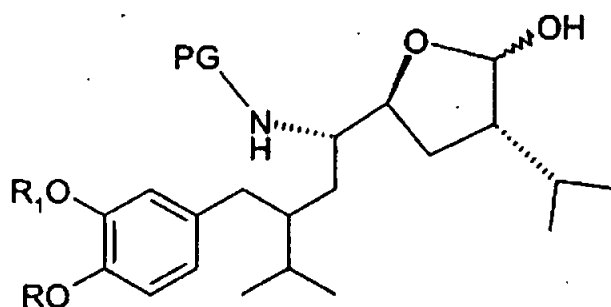
De una manera alternativa, un compuesto de la Fórmula XVI como se define anteriormente, o una sal del mismo, que se pueda obtener o que de preferencia se obtiene de acuerdo con la primera o la segunda modalidad de la invención, se puede hacer reaccionar además para obtener un compuesto de la Fórmula XXV:



20 en donde  $R$ ,  $R_1$ , y  $PG$  son como se definen para un compuesto de la Fórmula III, o una sal del mismo, mediante abertura de anillo reductiva del anillo de pirrolidina. La abertura de anillo reductiva de preferencia tiene lugar bajo condiciones como las mencionadas en lo anterior para la abertura de anillo en un compuesto de la Fórmula XXI.

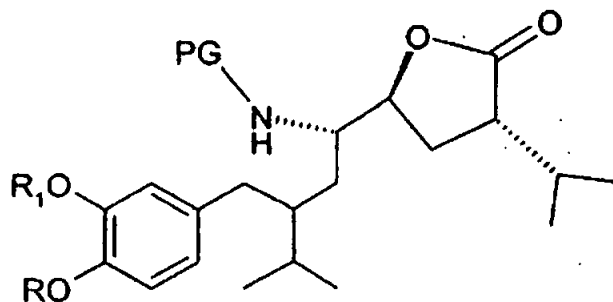
25 Entonces, un compuesto de la Fórmula XXV se puede oxidar en

una modalidad adicional de la primera o segunda modalidad, en un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno (comparablemente a un compuesto de la Fórmula XVI por medio de un aldehído con anillo de pirrolidina abierto, análogo a un compuesto de la Fórmula XVII, de preferencia bajo las condiciones descritas para esa reacción), para obtener un lactol de la Fórmula XVI:



(XXVI)

en donde R, R<sub>1</sub>, y PG son como se definen para un compuesto de la Fórmula III, o una sal del mismo, que, ya sea en la misma mezcla de reacción (*in situ*), o bien después del aislamiento, se oxida entonces para obtener una lactona de la Fórmula XXVII:



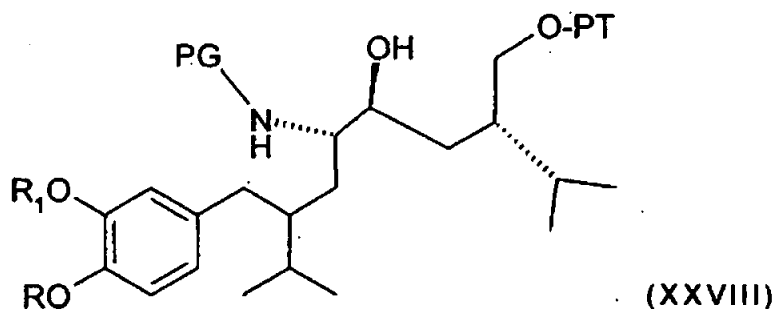
(XXVII)

en donde R, R<sub>1</sub>, y PG son como se definen 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), teniendo lugar de preferencia la reacción bajo condiciones análogas a las

descritas anteriormente para la oxidación de un compuesto de la Fórmula XVII para obtener un compuesto de la Fórmula XIX.

Entonces, un compuesto de la Fórmula XXVI, en una modalidad adicional de la primera o segunda modalidad en un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, se puede hacer reaccionar con un compuesto de la Fórmula XX definido anteriormente (si está en forma protegida, con la subsecuente desprotección del nitrógeno de amida), de preferencia bajo condiciones de reacción análogas a las descritas allí mismo, para obtener un compuesto de la Fórmula XXII como se describe en lo anterior, o una sal del mismo. Éste último se puede entonces desproteger como se describe anteriormente, para dar el producto final de la Fórmula XXIII descrito anteriormente, o una sal del mismo.

En una tercera modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XV, o una sal del mismo, como se define anteriormente (que se puede obtener de acuerdo con la primera o la segunda modalidad), mediante abertura de anillo reductiva, para obtener un compuesto de la Fórmula XXVIII:



en donde R, R<sub>1</sub>, y PG son como se definen para un compuesto

de la Fórmula III, y PT es un grupo protector de hidroxilo, o una sal del mismo, en donde PG = benciloxi-carbonilo, y PT es bencilo, o en donde PG es hidrógeno y PT es bencilo. La abertura de anillo reductiva de preferencia tiene lugar bajo las condiciones mencionadas anteriormente para la abertura de anillo en un compuesto de la Fórmula XXI. Un compuesto de la Fórmula XXVIII, o una sal del mismo, se puede hacer reaccionar entonces en analogía a un compuesto de la Fórmula XXI anterior, mediante la remoción del grupo protector, para dar un compuesto de la Fórmula XXV como se describe anteriormente, o una sal del mismo, el cual entonces se puede transformar adicionalmente, por ejemplo, mediante los compuestos XXVI y XXVII y XXII, y de preferencia bajo condiciones de reacción análogas, o en cada caso una sal de los mismos, para obtener un compuesto de la Fórmula XXIII como se define en lo anterior, o una sal del mismo.

En una cuarta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XVIII, o una del mismo, como se define anteriormente, mediante abertura de anillo reductiva, para obtener un compuesto de la Fórmula XI como se muestra en lo anterior, o una sal del mismo, cuya reacción como tal también es una modalidad de la invención. La abertura de anillo reductiva de preferencia tiene lugar bajo condiciones como las mencionadas anteriormente para la abertura de anillo en un compuesto de la Fórmula XXI.

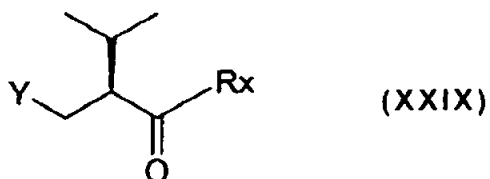
En una modalidad adicional de esta cuarta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende oxidar un compuesto de la Fórmula XXVI, o una sal del mismo, para dar un compuesto de lactona de la Fórmula XXVIII, o una sal del mismo, como se describe en lo anterior (de preferencia bajo condiciones de reacción análogas a aquéllas para la oxidación de un compuesto de la Fórmula XVIII para obtener un compuesto de la Fórmula XIX como se da anteriormente), que, en todavía una modalidad adicional de esta cuarta modalidad de la invención, se puede hacer reaccionar entonces con un compuesto de la Fórmula XII, o una sal del mismo, como se describe anteriormente, de preferencia bajo condiciones de reacción análogas a las descritas para la reacción de un compuesto de la Fórmula XI con un compuesto de la Fórmula XX, para dar un compuesto de la Fórmula XXII como se describe en lo anterior, o una sal del mismo, el cual entonces, en una modalidad adicional de esta cuarta modalidad, se puede desproteger en un compuesto de la Fórmula XXIII, o una sal del mismo, como se describe anteriormente, de preferencia bajo condiciones análogas a las descritas anteriormente para la desprotección de un compuesto de la Fórmula XXII.

En una quinta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XIX como se describe anteriormente, o una sal del mismo, mediante abertura de anillo reductiva, para dar un compuesto de la Fórmula XXVII, o una sal del

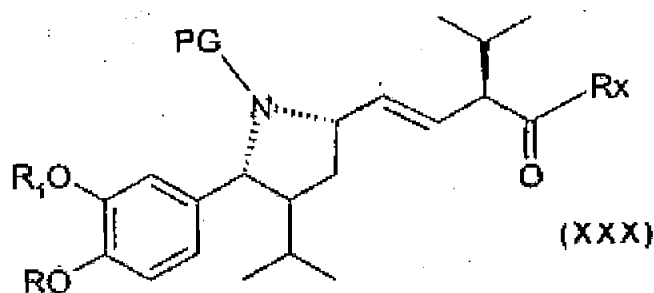
mismo, como se describe en lo anterior. La abertura de anillo reductiva de preferencia tiene lugar bajo condiciones como las mencionadas anteriormente para la abertura de anillo en un compuesto de la Fórmula XXI.

5           En una modalidad adicional de la quinta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXVII, o una sal del mismo, con un compuesto de la Fórmula XX, o una sal del mismo, como se describe anteriormente, de preferencia bajo  
10           condiciones de reacción análogas a las mencionadas anteriormente para la reacción de un compuesto de la Fórmula XIX con un compuesto de la Fórmula XX, para dar un compuesto de la Fórmula XXII como se describe en lo anterior, o una sal del mismo, el cual entonces, en una modalidad adicional de esta quinta modalidad de la  
15           invención, se puede desproteger en un compuesto de la Fórmula XXIII, o una sal del mismo, como se describe anteriormente, de preferencia bajo condiciones de reacción análogas a las descritas anteriormente para la desprotección de un compuesto de la Fórmula XXII.

20           En una sexta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula X como se describe en lo anterior, o una sal del mismo, con un compuesto de la Fórmula XXIX:



en donde Y es  $\text{Ph}_3\text{P}^*$  ó  $(\text{AlkO})_2\text{P}(\text{O})$ , en donde Alk es de preferencia alquilo, por ejemplo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono (ambos de los cuales también se pueden preparar *in situ*, respectivamente), y Rx es hidroxilo, hidroxilo protegido, amino, o  $\text{NH-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$ , dando como resultado un compuesto de la Fórmula XXX:

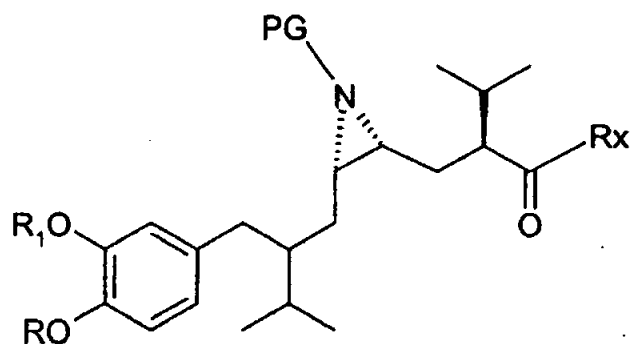


en donde R,  $\text{R}_1$ , y PG son como se definen para un compuesto de la Fórmula III, y Rx es como se define para un compuesto de la Fórmula XXIX; o una sal del mismo. Aquí, la reacción puede tener lugar en la presencia de una base adecuada, por ejemplo hidruro de sodio, butil-litio, hexil-litio, ciclohexil-litio, o di-isopropil-amida de litio, en solventes apropiados, tales como éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno, o mezclas de dos o más de estos solventes, por ejemplo a temperaturas de entre  $-78^\circ\text{C}$  y  $100^\circ\text{C}$ .

En una modalidad adicional de esta sexta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXX, o una sal del mismo, bajo abertura reductiva del anillo

de pirrolidina, y la formación de un anillo de aziridino en la Fórmula XXX, para dar un compuesto de la Fórmula XXXI:

5



(XXXI)

en donde R, R<sub>1</sub>, y PG son como se definen para un compuesto de la Fórmula III, y Rx es como se define para un compuesto de la Fórmula XXIX, o una sal del mismo. La abertura de anillo reductiva de preferencia tiene lugar bajo las condiciones mencionadas anteriormente para la abertura de anillo en un compuesto de la Fórmula XXI.

En una modalidad adicional de esta sexta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXXI, o una sal del mismo, bajo abertura de anillo, para dar un compuesto de la Fórmula XXVII, o una sal del mismo, si Rx en el compuesto de la fórmula es OH (o si es hidroxilo protegido, y primero se remueve el grupo protector de hidroxilo para dar OH). La reacción de abertura de anillo, por ejemplo, puede tener lugar bajo condiciones ácidas o básicas, de preferencia en la presencia de solventes apropiados, por ejemplo alcoholes, tales como etanol o metanol, éteres, tales como tetrahidrofurano, hidrocarburos tales

como tolueno, o hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, por ejemplo a temperaturas de entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción respectiva. Entonces, en una modalidad preferida adicional de la sexta modalidad, un compuesto de la Fórmula XXVII, o una sal del mismo, se puede convertir en un compuesto de la Fórmula XXII como se describe anteriormente, o una sal del mismo, mediante su reacción con un compuesto de la Fórmula XX como se define en lo anterior, para obtener un compuesto de la Fórmula XXII como se define anteriormente, de preferencia bajo condiciones de reacción análogas a las mencionadas anteriormente; el cual, en una modalidad preferida adicional de la sexta modalidad, se puede desproteger entonces para obtener un compuesto de la Fórmula XXIII, o una sal del mismo, de preferencia bajo condiciones análogas a las descritas anteriormente para la desprotección de un compuesto de la Fórmula XXII.

En todavía una modalidad adicional de esta sexta modalidad, un proceso para la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno, comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula XXXI, o una sal del mismo, en donde Rx es  $\text{NH-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CONH}_2$ , bajo abertura de anillo (con condiciones de preferencia análogas a las descritas en el párrafo anterior), para dar un compuesto de la Fórmula XXII, o una sal del mismo. Éste último, en una modalidad preferida adicional de esta versión de la sexta modalidad, se puede desproteger entonces para obtener un compuesto de la Fórmula XXIII, o una sal del mismo, de preferencia

bajo condiciones análogas a las descritas anteriormente para la desprotección de un compuesto de la Fórmula XXII.

Todas estas diferentes rutas de síntesis muestran que, mediante la provisión del compuesto de la Fórmula X de una manera más eficiente, este intermediario central es útil para obtener  
5 inhibidores de renina en un número de posibles rutas de síntesis, en especial para la síntesis de los inhibidores de renina tales como alisquireno.

Más adelante se enlistan las definiciones de diferentes  
10 términos utilizados para describir los intermediarios y pasos de síntesis novedosos de la presente invención. Estas definiciones, ya sea reemplazando una, más de una, o todas las expresiones generales o símbolos utilizados en la presente divulgación, y por consiguiente produciendo las modalidades preferidas de la invención,  
15 de preferencia se aplican a los términos como se utilizan a través de toda la memoria descriptiva, a menos que se limiten de otra manera 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  
20 una fracción con hasta e incluyendo un máximo de 7, en especial hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo esta fracción de cadena ramificada (una o más veces) o de cadena recta, y estando enlazada por medio de un átomo de carbono terminal o no terminal. Alquilo inferior o de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo,  
25 es pentilo normal, hexilo normal, o heptilo normal, o de preferencia

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial como metilo, etilo, propilo normal, propilo secundario, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario.

5       Halo o halógeno es de preferencia flúor, cloro, bromo, o yodo, más preferiblemente flúor, cloro, o bromo; en donde se mencione halo, esto puede significar que están presentes uno o más (por ejemplo, hasta tres) átomos de halógeno, por ejemplo en halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como trifluoro-metilo, 2,2-difluoro-etilo, ó 2,2,2-trifluoro-etilo.

10       Alquilo tiene de preferencia hasta 20 átomos de carbono, y es más preferiblemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. Alquilo es de cadena recta o ramificada (una, o si se desea y es posible, más veces). Se prefiere más metilo.

15       Alcoxi-alquilo es alquilo (que de preferencia es como recién se definió) que está sustituido en un átomo de carbono, de preferencia en un átomo de carbono terminal (en la posición  $\omega$ ), con un grupo alquioxilo (= alcoxilo), en donde alquilo es como se define anteriormente, de preferencia alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono. Como alcoxi-alquilo, se prefiere en especial el 3-metoxi-propilo.

20       Puede haber grupos protectores presentes (ver también bajo "Condiciones Generales del Proceso"), y deben proteger a los grupos funcionales concernidos contra las reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica  
25       de los grupos protectores que se presentan ellos mismos fácilmente,

es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, típicamente mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o también mediante actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente en la presente y más adelante en la presente. De preferencia, si están presentes dos o más grupos protectores en un intermediario mencionado en la presente, éstos se seleccionan de tal manera que, si se necesita remover uno de los grupos, esto se puede hacer de una manera selectiva, por ejemplo utilizando dos o más grupos protectores diferentes que se puedan disociar bajo diferentes condiciones, por ejemplo una clase mediante hidrólisis ligera, la otra mediante hidrólisis bajo condiciones más duras, una clase mediante hidrólisis en la presencia de un ácido, la otra mediante hidrólisis en la presencia de una base, o una clase mediante disociación reductiva (por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica), la otra mediante hidrólisis, o similares.

Como el grupo protector de hidroxilo, es posible cualquier grupo que sea reemplazado para la protección reversible de los grupos hidroxilo, por ejemplo los mencionados en los libros de texto convencionales bajo "Condiciones Generales del Proceso". Un grupo protector de hidroxilo, sólo por mencionar unos cuantos ejemplos, puede seleccionarse a partir de un grupo que comprende (en

especial que consiste en) un grupo protector de sililo, en especial diaril-alquilo inferior-sililo, tal como difenil-terbutil-sililo, o más preferiblemente tri-alquilo inferior-sililo, tal como terbutil-dimetil-sililo, o trimetil-sililo; un grupo acilo, por ejemplo alcanóilo inferior, tal como acetilo; benzoilo; alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo (Boc), o fenil-alcóxilo inferior-carbonilo, tal como benciloxi-carbonilo; tetrahidropiranilo; 1-fenil-alquilo inferior insustituido o sustituido, tal como bencilo ó p-metoxi-bencilo, y metoxi-metilo. Se prefieren en especial Boc (selectivamente removible mediante hidrólisis) y bencilo (selectivamente removible mediante hidrogenación).

Como el grupo protector de amino, es posible cualquier grupo que sea apropiado para la protección reversible de los grupos hidroxilo, por ejemplo los mencionados en los libros de texto convencionales bajo "Condiciones Generales del Proceso". Un grupo protector de amino; sólo por mencionar unos cuantos ejemplos, se puede seleccionar a partir del grupo que comprende (en especial que consiste en (acilo) especialmente el residuo de un ácido carbónico orgánico enlazado por medio de su grupo carbonilo, o un ácido sulfónico orgánico enlazado por medio de su grupo sulfonilo), aril-metilo, mercapto eterificado, 2-acil-alquilo inferior-1-enilo, sililo, ó N-alquilo inferior-pirrolidinilideno. Los grupos protectores de amino preferidos son alcoxilo inferior-carbonilo, en especial terbutoxi-carbonilo (Boc), fenil-alcóxilo inferior-carbonilo, tal como benciloxi-carbonilo, fluorenil-alcóxilo inferior-carbonilo, tal como fluorenil-

metoxi-carbonilo, 2-alcanoilo inferior-alquilo inferior-1-en-2-ilo, y alcoxilo inferior-carbonil-alquilo inferior-1-en-2-ilo, dándose más preferencia a isobutirilo, benzofilo, fenoxi-acetilo, 4-terbutil-fenoxi-acetilo, N,N-dimetil-formamidinilo, N-metil-pirrolidin-2-ilideno, o en especial terbutoxi-carbonilo.

Un grupo X diferente de hidroxilo o hidrógeno es de preferencia un grupo saliente, por ejemplo halógeno, tal como cloro, bromo, o yodo, o la fracción de aciloxilo derivada a partir de un ácido sulfónico orgánico, tal como un alcan-sulfoniloxilo, en especial alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfoniloxilo, por ejemplo metan-sulfoniloxilo, haloalcan-sulfoniloxilo, en especial halo-alcano de 1 a 7 átomos de carbono-sulfoniloxilo, tal como trifluoro-metan-sulfoniloxilo, o aril-sulfoniloxilo insustituido o sustituido, tal como toluol-sulfoniloxilo (tosiloxilo).

Arilo insustituido o sustituido es de preferencia una fracción de arilo mono- ó poli-cíclica, en especial monocíclica, bicíclica, o tricíclica, con 6 a 22 átomos de carbono, especial fenilo (muy preferido), naftilo (muy preferido), indenilo, fluorenilo, acenaftilenilo, fenilenilo, o fenantrilo, y está insustituido o sustituido por una o más, en especial por 1 a 3 fracciones, de preferencia seleccionadas independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquinilo de 1 a átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como trifluoro-metilo, halógeno, en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono,

feniloxilo, naftiloxilo, fenil- ó naftil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenil- o naftil-alcanoiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, mono- ó di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, naftilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoil de 1 a 7 átomos de carbono, y/o fenil- ó naftil-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, carboxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, fenoxi-carbonilo, naftiloxi-carbonilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, naftil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, carbamoílo, N-mono- ó 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)-amino-carbonilo, ciano, sulfo, sulfamoílo, N-mono- ó 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)-amino-sulfonilo, y nitro.

Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula XXIII, o en general las sales de cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, en donde no se excluyen las sales por razones químicas, lo cual entenderá fácilmente la persona experta. Éstas se pueden formar en donde estén presentes grupos formadores de sales, tales como grupos básicos o ácidos, que puedan existir en una forma disociada cuando menos parcialmente, por ejemplo en un intervalo de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o se pueden aislar

especialmente en forma sólida, en especial cristalina.

Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la Fórmula XXIII o cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, imino o amino), en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico, o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metil-maleico, ácido benzoico, ácido metan- ó etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil-, ó N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

En la presencia de radicales negativamente cargados, tales como carboxilo o sulfo, también se pueden formar sales con bases, por ejemplo sales de metales o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio, o sales de amonio con amoniaco o con aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietil-amina ó tri-(2-hidroxi-etil)-amina, o

bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina ó N,N'-dimetil-piperazina.

Quando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de la Fórmula XV o cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, también puede formar sales internas.

Para propósitos de aislamiento o purificación de los compuestos de la Fórmula XXIII, o en general para cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres de la Fórmula XXIII (donde sea aplicable, comprendidos en preparaciones farmacéuticas), y por consiguiente, éstos son los preferidos cuando menos en el caso de los compuestos de la Fórmula XXIII.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos y los intermediarios en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o sales de los mismos, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida", e "intermediarios", anteriormente en la presente y más adelante en la presente, en especial a los compuestos de la Fórmula XXIII, se debe entender para referirse también a una o más sales de los mismos, o a una mezcla de un compuesto libre correspondiente, intermediario, o material de partida, y una o más sales de los

mismos, cada uno de los cuales se pretende para incluir también a cualquier solvato, precursor metabólico, tal como éster o amida del compuesto de la Fórmula XXIII, o sal de cualquiera o más de los mismos, según sea apropiado y conveniente, y si no se menciona  
5 explícitamente de otra manera. Se pueden obtener diferentes formas de cristal, y entonces también se incluyen.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, materiales de partida, intermediarios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos, y similares, esto pretende  
10 significar uno (preferido) o más compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, o trastornos individuales, o similares; en donde se utilice el artículo singular o indefinido ("un", "uno"), esto no pretende excluir al plural, sino que solamente significa de preferencia "uno".

15 Los materiales de partida son en especial los compuestos de las Fórmulas I, II, y/o V mencionados en la presente, y los intermediarios son en especial los compuestos de las Fórmulas III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y/o XIII.

La invención se refiere a métodos de síntesis de los  
20 intermediarios de las Fórmulas III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y/o XIII mencionados anteriormente, a partir de sus precursores respectivos, como se menciona en lo anterior. La invención también se refiere a métodos de síntesis de los intermediarios de las Fórmulas III, IV, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y/o XIII mencionados  
25 anteriormente, a partir de sus precursores respectivos como se

mencionan en lo anterior, incluyendo los métodos con los pasos individuales de una secuencia que conduzca a un compuesto de la Fórmula XXIII, más de uno o todos los pasos de esta síntesis y/o sustancias farmacéuticamente activas, en especial inhibidores de renina, más preferiblemente alisquireno, incluyendo los métodos con los pasos individuales de una secuencia que conduzca a un compuesto de la Fórmula XXIII, más de uno o todos los pasos de esta síntesis, y/o sustancias farmacéuticamente activas, y/o su uso en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, tales como inhibidores de renina, en especial alisquireno.

En lo siguiente, se proporcionan las definiciones de los sustituyentes de los compuestos descritos en la presente, incluyendo las modalidades preferidas. Cada una de las definiciones para un sustituyente, en particular una definición preferida, se puede combinar con cualquier definición para los otros sustituyentes, en particular sus definiciones preferidas.

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo.

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo; de preferencia alcoxi-alquilo, más preferiblemente alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxi-propilo.

R<sub>2</sub> es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial metilo. De una manera alternativa, R<sub>2</sub> es de preferencia un

alquilo quiral, tal como D- ó L-mentilo.

R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo.

#### Condiciones Generales del Proceso

Lo siguiente, de acuerdo con el conocimiento de una persona experta en la materia acerca de las posibles limitaciones en el caso de las reacciones individuales, se aplica en general a todos los procesos mencionados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, mientras que se prefieren las condiciones de reacción específicamente mencionadas anteriormente o más adelante, en particular en los Ejemplos:

En cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente en la presente y más adelante en la presente, se pueden utilizar grupos protectores donde sea apropiado o se desee, inclusive cuando no se mencione esto específicamente, para proteger a los grupos funcionales que no se pretende que tomen parte en una reacción dada, y se pueden introducir y/o remover en las etapas apropiadas o deseadas. Por consiguiente, se incluyen como posibles las reacciones que comprendan el uso de grupos protectores, dondequiera que se describan reacciones sin mencionar específicamente la protección y/o desprotección en esta memoria descriptiva.

Dentro del alcance de esta divulgación, solamente un grupo

fácilmente removible que no sea un constituyente del producto final deseado particular de la Fórmula XXIII, se designa como un "grupo protector", a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante estos grupos protectores, los grupos protectores mismos, y las reacciones apropiadas para su introducción y remoción, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de Química Orgánica*), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H. -D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, Péptidos, Proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden remover fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo, mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática). Se pueden seleccionar diferentes grupos protectores, de

tal manera que se puedan remover selectivamente en diferentes pasos, mientras que otros grupos protectores permanezcan intactos. Las alternativas correspondientes pueden ser fácilmente seleccionadas por la persona experta en la materia, a partir de las que se dan en los trabajos de referencia convencionales mencionados anteriormente, o en la descripción, o en los ejemplos que se dan en la presente.

Todos los pasos de proceso anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, de preferencia las mencionadas de una manera específica, en ausencia, o por costumbre en la presencia de solventes o diluyentes, de preferencia solventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma  $H^+$ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente  $-100^{\circ}C$  a aproximadamente  $190^{\circ}C$ , de preferencia de aproximadamente  $-80^{\circ}C$  a aproximadamente  $150^{\circ}C$ , por ejemplo de  $-80^{\circ}C$  a  $-60^{\circ}C$ , a temperatura ambiente, de  $-20^{\circ}C$  a  $40^{\circ}C$ , o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

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

Cuando se requiera, el procesamiento de las mezclas de reacción, en especial con el objeto de aislar los compuestos deseados o los intermediarios, sigue los procedimientos y pasos acostumbrados, por ejemplo seleccionados a partir del grupo que

comprende, pero no se limita a, extracción, neutralización, cristalización, cromatografía, evaporación, secado, filtración, centrifugación, y similares.

La invención también se refiere a las formas del proceso en donde un compuesto que se pueda obtener como intermediario en cualquier etapa del proceso, se utiliza como material de partida, y se llevan a cabo los pasos del proceso restantes, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción, o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso, y se procesa adicionalmente *in situ*. En el proceso de la presente invención, de preferencia se utilizan los materiales de partida que den como resultado los compuestos de la Fórmula XV descritos como preferidos. Se da una preferencia especial a las condiciones de reacción que sean idénticas o análogas a las mencionadas en los ejemplos. La invención también se refiere a compuestos de partida e intermediarios novedosos descritos en la presente, en especial aquéllos que conduzcan a los compuestos mencionados como preferidos en la presente.

La invención se refiere en especial a cualquiera de los métodos descritos anteriormente en la presente y más adelante en la presente, que conduzca al alisquireno, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención, sin

limitar su alcance, mientras que, por otra parte, representan las modalidades preferidas de los pasos de reacción, de los intermediarios, y/o del proceso de fabricación de alisquireno, o sales del mismo.

- 5            Cuando se menciona en los Ejemplos, "boc" significa terbutoxi-carbonilo.

**Ejemplos:**

Los siguientes ésteres de aminoácidos son compuestos nuevos:

**Clorhidrato de 4-nitro-bencil-éster del ácido amino-acético:**

- 10           A una solución del ácido N-terbutoxi-carboxi-amino-acético (8.76 gramos) en 3.5 mililitros de acetonitrilo, a temperatura ambiente, se le agregan 8.42 gramos de alcohol 4-nitro-bencilico. A la solución transparente se le agregan 0.18 gramos de N,N-dimetil-amino-piridina y una solución de 11.86 gramos de dicitclohexil-carbodi-imida en 15 mililitros de acetonitrilo dentro de 15 minutos,
- 15           manteniendo la temperatura a 20°C. La suspensión resultante se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se enfría a 0°C, y se filtra. El sólido se lava con 40 mililitros de acetonitrilo en 4 porciones. Al filtrado se le agregan 38.5 mililitros de una solución
- 20           3.9M de ácido clorhídrico en acetato de etilo dentro de 20 minutos, manteniendo la temperatura a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, y el sólido se recolecta mediante filtración. El sólido se lava con 80 mililitros de acetonitrilo, y se seca al vacío, para dar 11.9 gramos del
- 25           compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 8.70-8.50 (3H, Brs, NH<sub>3</sub>),

8.25 (2H, m, pH), 7.70 (2H, m, Ph), 5.40 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.93 (2H, s, CH<sub>2</sub>).

De una forma similar, se pueden preparar los siguientes ésteres de glicina:

5 **Clorhidrato de {metil-éster del ácido 1(R)-hidroxi-fenil-acético}-éster del ácido aminoacético.**

<sup>1</sup>H RMN, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 8.75-8.60 (3H, Brs, NH<sub>3</sub>), 7.50-7.25 (5H, m, Ph), 6.10 (1H, s, CH), 4.25-4.00 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 3.63 (3H, s, CH<sub>3</sub>O).

10 **Clorhidrato de {metil-éster del ácido 1(S)-hidroxi-fenil-acético}-éster del ácido aminoacético.**

<sup>1</sup>H RMN, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 8.75-8.60 (3H, Brs, NH<sub>3</sub>), 7.50-7.25 (5H, m, Ph), 6.10 (1H, s, CH), 4.25-4.00 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 3.63 (3H, s, CH<sub>3</sub>O).

**Clorhidrato de benzhidril-éster del ácido aminoacético.**

15 <sup>1</sup>H RMN, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 8.50-8.30 (3H, Brs, NH<sub>3</sub>), 7.50-7.30 (10H, m, 2 x Ph), 6.95 (1H, s, CH), 3.70-3.50 (2H, Brs, CH<sub>2</sub>).

**Clorhidrato de adamantan-1-ilmetil-éster del ácido aminoacético.**

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.60-8.30 (3H, Brs, NH<sub>3</sub>), 3.83 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 3.78 (2H, Brs, CH<sub>2</sub>), 2.00-1.50 (15H, m).

20 **Clorhidrato de {2(S)-hidroxi-fenil-etil]-éster del ácido aminoacético.**

<sup>1</sup>H RMN, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 8.55-8.35 (3H, Brs, NH<sub>3</sub>), 7.45-7.25 (5H, m, Ph), 5.95 (1H, q, CH), 3.90-3.75 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 1.50 (3H, d, CH<sub>3</sub>).

**Clorhidrato de {2(R)-hidroxi-fenil-etil]-éster del ácido aminoacético.**

25 <sup>1</sup>H RMN, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 8.55-8.35 (3H, Brs, NH<sub>3</sub>), 7.45-7.25 (5H, m,

Ph), 5.95 (1H, q, CH), 3.90-3.75 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 1.50 (3H, d, CH<sub>3</sub>).

**Clorhidrato de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexil-éster del ácido aminoacético.**

<sup>1</sup>H RMN, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 4.63 (1H, td, CHO), 3.55 (2H, s, NCH<sub>2</sub>), 1.85 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.65 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.55-1.25 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.15 (2H, m, 2 x CH), 0.85 (3H, d, Me), 0.46 (6H, d, Me<sub>2</sub>).

**Clorhidrato de (1S,2R,5S)-5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-ciclohexil-éster del ácido aminoacético.**

<sup>1</sup>H RMN, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 8.60-8.30 (3H, m, NH<sub>3</sub>), 7.30 (3H, m, Ph), 7.10 (2H, m, Ph), 4.80 (1H, m, CHO), 3.33 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2.62 (1H, d, CH), 2.05 (1H, m, CH), 1.70-0.80 (15H, m).

**Clorhidrato de (S)-1,7,7-trimetil-biciclo-[2.2.1]-hept-2-il-éster del ácido aminoacético.**

<sup>1</sup>H RMN, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 8.40-8.20 (3H, Brs, NH<sub>3</sub>), 4.69 (1H, m, CHO), 3.38 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 3.30 (4H, s, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.80-0.80 (12H, m).

**Clorhidrato de isopropil-éster del ácido aminoacético.**

<sup>1</sup>H RMN, δ d<sup>6</sup>-DMSO: 8.60-8.40 (3H, Brs, NH<sub>3</sub>), 5.00 (1H, m, CHO), 4.37 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 3.75 (2H, Brs, CH<sub>2</sub>), 3.37 (3H, s, MeO), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.34 (6H, d, 2 x Me).



**Etil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa: R<sub>2</sub> = Et.**

25 Se suspende la sal de clorhidrato de etil-éster de glicina (6.98

gramos, 0.05 moles) en 100 mililitros de cloruro de metileno. A la suspensión se le agrega una solución de 11.2 gramos (0.05 moles) de 4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-benzaldehído en 10 mililitros de cloruro de metileno, seguidos por 0.5 moles de sulfato de magnesio anhidro. Se agrega trietil-amina (5.31 gramos, 0.052 moles) dentro de 15 minutos. La suspensión se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, y se filtra. El solvente se remueve al vacío a temperatura ambiente, y el residuo se suspende en terbutil-metil-éter, y se agita durante 2 horas, y se filtra. El solvente se remueve al vacío a temperatura ambiente, para dar la imina IIIa como un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H}$ -RMN,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.10 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.78 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.18 (2H, q), 4.10 (2H, t), 3.82 (3H, s), 3.50 (2H, t), 3.25 (3H, s), 2.05 (2H, m), 1.10 (3H, t).

15 **Terbutil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** se prepara como anteriormente.

$^1\text{H}$ -RMN,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.18 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.22 (1H, m), 6.90 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.20 (2H, t), 3.92 (3H, s), 3.59 (2H, t), 3.37 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.52 (9H, s).

20 **(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** se prepara como anteriormente.

$^1\text{H}$ -RMN,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.50 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.00 (1H, m), 4.65 (1H, td), 4.34 (2H, ABq), 4.09 (2H, t), 3.82 (3H, s), 3.47 (2H, t), 3.35 (3H, s), 2.05-1.80 (4H, m), 1.63 (2H, m), 1.55-1.35 (4H,

25

m), 1.10-0.95 (5H, m), 0.85 (6H, d), 0.62 (3H, d).

**Bencil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** se prepara como anteriormente.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.20 (1H, s, CH=N), 7.52 (1H, m, Ph), 7.45-7.30 (4H, m, Ph), 7.20 (1H, m, Ph), 6.90 (2H, m, Ph), 5.25 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph), 4.45 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4.20 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93 (3H, s, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.36 (3H, s, MeO), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>).

**Isopropil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** se prepara como anteriormente.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.20 (1H, s, CHN), 7.51 (1H, m, Ph), 7.21 (1H, m, Ph), 6.90 (1H, s, Ph), 5.12 (1H, m, CHO), 4.37 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 4.18 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93 (3H, s, MeO), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.37 (3H, s, MeO), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.28 (6H, d, 2 x Me).

**(1S,2R,5S)-5-metil-2-(1-metil-1-fenil-etil)-ciclohexil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** se prepara como anteriormente.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.00 (1H, s, CH=), 7.45 (2H, m, Ph), 7.35-7.25 (5H, m, Ph), 7.18 (2H, m, Ph), 7.00 (1H, m, Ph), 6.88 (2H, m, Ph), 4.40 (1H, m, CHO), 4.20 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>O), 3.900 (3H, m, MeO), 3.55 (5H, m, CH<sub>2</sub>O + MeO), 3.35 (3H, d, Me), 3.10 (3H, q, CH<sub>3</sub>), 2.20-1.40 (8H, m), 1.35 (6H, s, 2 x Me), 0.90 (3H, d, CH<sub>3</sub>).

**(R)-biciclo-[2.2.1]-hept-2-il-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** se prepara como anteriormente.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.18 (1H, s, CH=N), 7.50 (1H, m, Ph), 7.18 (1H, m, Ph), 6.39 (1H, m, Ph), 4.77 (1H, dd, CHO), 4.37 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.19 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93 (3H, s, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.38 (3H, s, MeO), 3.10 (1H, q, CH), 2.14 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.9-1.65 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 1.58 (1H, m, CH), 1.42 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.31-1.5 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.00 (3H, s), 0.85 (6H, m, 2 x Me).

**(S)-1-fenil-etil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** se prepara como anteriormente.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.18 (1H, s, CH=N), 7.49 (1H, m, Ph), 7.90-7.25 (4H, m, Ph), 7.19 (1H, m, Ph), 6.90 (1H, m, Ph), 6.00 (1H, q, CHO), 4.40 (2H, ABq, CH<sub>2</sub>N), 4.19 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93 (3H, s, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.39 (3H, s, MeO); 3.10 (1H, q, CHO), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 1.60 (3H, d, CH<sub>3</sub>).

**(S)-1-fenil-etil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** se prepara como anteriormente.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 8.18 (1H, s, CH=N), 7.49 (1H, m, Ph), 7.90-7.25 (4H, m, Ph), 7.19 (1H, m, Ph), 6.90 (1H, m, Ph), 6.00 (1H, q, CHO), 4.40 (2H, ABq, CH<sub>2</sub>N), 4.19 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.93 (3H, s, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.39 (3H, s, MeO); 3.10 (1H, q, CHO), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 1.60 (3H, d, CH<sub>3</sub>).

**{Metil-éster del ácido (S)-mandélico}-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** se prepara como anteriormente.

$^1\text{H}$ -RMN,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.22 (1H, s, CHN), 7.55-7.31 (5H, m, Ph), 7.20 (1H, m, Ph), 6.85 (2H, m, Ph), 6.05 (1H, s, CHO), 4.55 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.15 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.90 (3H, s, MeO), 3.74 (3H, s, MeO), 3.56 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.35 (3H, s, MeO), 2.15 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ).

- 5    **4-nitro-bencil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** se prepara como anteriormente.

$^1\text{H}$ -RMN,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.31 (1H, s, CHN), 8.23 (2H, m, Ph), 7.40 (2H, m, Ph), 7.40 (1H, m, Ph), 7.28 (1H, m, Ph), 7.03 (1H, m, Ph), 5.32 (2H, s, PhCH), 4.50 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.05 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.82 (3H, s, MeO), 3.48 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.21 (3H, s, MeO), 1.95 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ).

**4-nitro-bencil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** se prepara como anteriormente.

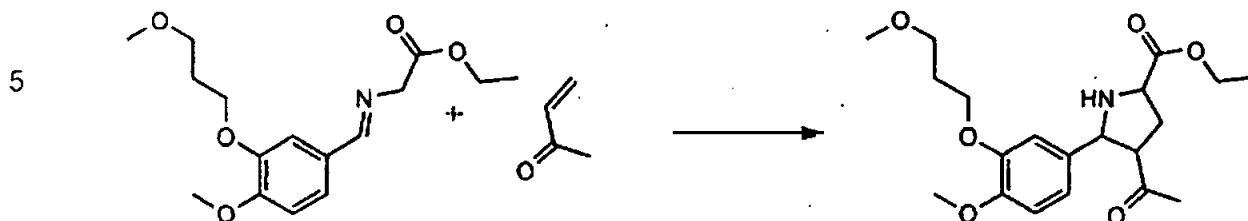
- 15     $^1\text{H}$ -RMN,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.20 (1H, s, CHN), 7.51-7.20 (11H, 2 x Ph), 7.00 (1H, s, CH), 6.90 (2H, m, Ph), 4.51 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.19 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.93 (3H, s, MeO), 3.58 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.35 (3H, s, MeO), 2.14 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ).

- 20    **1-adamantil-metil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa:** se prepara como anteriormente.

- $^1\text{H}$ -RMN,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 8.20 (1H, s, CHN), 7.51 (1H, m, Ph), 7.21 (1H, m, CH), 6.90 (2H, m, Ph), 4.41 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.19 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.91 (3H, s, MeO), 3.80 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.58 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.38 (3H, s, MeO), 2.14 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.00 (3H, Brs, 3 x CH), 1.75-1.55 (10H, m,

5 x CH<sub>2</sub>).

**Etil-éster del ácido 4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, IVa:**



Una solución del etil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, IIIa (14.9 gramos, 0.0482 moles) en 100 mililitros de tolueno, se trata con 3.04 gramos (0.0434 moles) de metil-vinil-cetona. La mezcla se enfria a 0°C, y se agrega acetato de plata (12.1 gramos). Se agrega una solución de trietil-amina (5.4 gramos, 0.053 moles) en 10 mililitros de tolueno, y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. La reacción se agita durante 3.5 horas y se filtra. El solvente se remueve al vacío para dar un aceite. Este aceite se puede purificar sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de heptano/acetato de etilo, para dar la pirrolidina libre IVa.

<sup>1</sup>H-RMN, CDCl<sub>3</sub>: 6.80-6.70 (3H, m), 4.21 (1H, d), 4.10 (2H, t), 4.05 (2H, t), 3.85 (1H, t), 3.78 (3H, s), 3.48 (2H, t), 3.35 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.50-2.30 (2H, m, llega a ser 1H después del intercambio de D<sub>2</sub>O), 2.21 (1H, m), 2.05 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.10 (3H, t).

**Etil-éster del ácido 4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, sal de clorhidrato, IVa (HCl):**

El aceite del paso anterior se vuelve a disolver en 200 mililitros

de tolueno enfriado a 0°C, y se agrega por goteo una solución de gas de HCl en acetato de etilo (25.3 mililitros de una solución 4.0M). Se forma una suspensión blanca espesa, la cual se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se filtra, y el sólido se lava con 300 mililitros de acetato de etilo en tres porciones. El sólido se seca al vacío a 30°C durante 24 horas, para dar la sal de clorhidrato que contiene clorhidrato de trietil-amina.

<sup>1</sup>H-RMN (de sal de 4.HCl), CDCl<sub>3</sub>: 6.85-6.75 (3H, m), 5.35 (1H, d), 4.70 (1H, dd), 4.39 (2H, m), 4.10 (2H, t), 3.85 (3H, s), 3.78 (1H, m), 3.55 (2H, t), 3.35 (3H, s), 2.80-2.65 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.85 (3H, s), 1.39 (3H, t).

De una forma similar, se prepara el **terbutil-éster del ácido 4-(S)-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, IVa**, como un racemato, a partir del terbutil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.85-6.80 (3H, m, Ph), 4.53 (1H, d, PhCHN), 4.10 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.85-3.80 (4H, m, MeO + NCH), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.41 (1H, m, CHCO), 3.35 (3H, s, MeO), 2.30 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.10 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.65 (3H, s, Me), 1.54 (9H, s, tBu).

El epímero de 4-acetilo también se puede aislar a partir de esta reacción: **terbutil-éster del ácido 4-(R)-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.85 (3H, m, Ph), 4.70 (1H, d, PhCHN), 4.10 (3H, m, CH<sub>2</sub>O+PhCHN), 3.85 (3H, s, MeO), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.36 (4H,

s, MeO + CH), 2.26 (1H, m, CH), 2.15-2.00 (3H, m, CH<sub>2</sub> + CH), 1.63 (3H, s, Me), 1.50 (9H, s, tBu).

**Terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico.**

5           Se suspenden acetato de plata (0.085 gramos, 0.51 milimoles) y 267.2 miligramos de (R)-QUINAP en 30 mililitros de tetrahidrofurano seco a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 2 horas en la oscuridad, después de cuyo tiempo, se forma una solución transparente. Luego se agrega esta solución  
10           catalizadora a una solución de 6.41 gramos de terbutil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético en 55 mililitros de tetrahidrofurano a -30°C dentro de 5 a 10 minutos. Se agregan metil-vinil-cetona (1.33 gramos) y base de Hünig (0.246 gramos), y la reacción se agita en ausencia de luz  
15           durante 5 días a -30°C.

          Se agrega una solución de cloruro de amonio (20 mililitros, 27 por ciento lg), y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Se agregan acetato de etilo (100 mililitros) y agua (10 mililitros), y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. La fase  
20           orgánica se separa y se lava con salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se remueve bajo presión reducida para un aceite.

          El aceite se disuelve en una mezcla de 1:1 de terbutil-metil-éter y acetato de etilo, y se agita a temperatura ambiente durante 24  
25           horas, se filtra, y el solvente se remueve al vacío. El residuo (7.56

gramos) se recupera entonces en 30 mililitros de di-isopropil-éter, y la suspensión se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se recolecta mediante filtración, y se lava con 9 mililitros, dos veces, de di-isopropil-éter, y se seca a 30°C al vacío durante la noche, para dar 4 gramos del compuesto deseado, con un porcentaje de exceso enantiomérico del 79 por ciento. Una segunda recristalización a partir de di-isopropil-éter eleva el porcentaje de exceso enantiomérico hasta >97 por ciento.  $[\alpha]_D = +47.1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$  al 1 por ciento).

10 El reemplazo de (R)-QUINAP con (S)-QUINAP produce el otro enantiómero, **terbutil-éster del ácido (2R,4R,5S)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**,  $[\alpha]_D = 47.1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$  al 1 por ciento).

15 **(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico y (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexil-éster del ácido (2R,4R,5S)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico.**

20 Una solución de 13.7 gramos del (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético en 50 mililitros de tolueno, se trata con 2.10 gramos de metil-vinil-cetona, a temperatura ambiente. Se agregan en secuencia acetato de plata (0.15 gramos), trifenil-fosfina (0.24 gramos), y quinina (0.29 gramos), y la mezcla se agita  
25 en ausencia de luz durante 24 horas a temperatura ambiente. Se

agrega una solución de cloruro de amonio (25 mililitros, 27 por ciento) y 10 mililitros de agua, y se extrae la mezcla. La fase orgánica se separa, y el solvente se remueve al vacío para dar un semi-sólido. Éste se agita en 150 mililitros de terbutil-metil-éter a temperatura ambiente, se filtra, y el sólido se lava dos veces con 20 mililitros de terbutil-metil-éter, y se seca al vacío, para dar 4.69 gramos de los compuestos deseados como una mezcla de diaestereoisómeros, en un exceso enantiomérico de alrededor del 78 por ciento del (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico deseado que está presente. El licor madre se evaporó para dar un semi-sólido, el cual se agita durante 2 horas a temperatura ambiente en 50 mililitros de di-isopropil-éter. La filtración y el secado producen 2.92 gramos de un sólido que contiene un exceso enantiomérico de alrededor del 65 por ciento del otro diaestereoisómero.

El sólido que contiene el exceso enantiomérico del 78 por ciento de (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico (4.10 gramos), se disuelve en 120 mililitros de isopropanol a 70°C, y se filtra. El sólido se lava dos veces con 20 mililitros de isopropanol caliente, y el filtrado se enfría a temperatura ambiente dentro de 4 horas, y se agita durante 4 horas adicionales. El sólido se recolecta mediante filtración, y se lava dos veces con 20 mililitros de isopropanol. Después de secar durante 24 horas a 35°C

al vacío, se obtienen 2.19 gramos del (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, con una rotación específica de  $-66^\circ$  (al 1 por ciento en cloroformo), y un punto de fusión de  $136.4^\circ\text{C}$ , correspondientes a un exceso enantiomérico del 99 por ciento.  $^1\text{H-RMN}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 6.90-6.80 (3H, m, Ph), 4.90-4.79 (1H, td, CHO), 4.53 (1H, d, PhCHN), 4.12 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.95-3.86 (1H, m, NCHCO), 3.86 (3H, s, MeO), 3.59 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.44 (1H, m, CHCO), 3.38 (3H, s, MeO), 2.43-2.25 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.11-1.83 (3H, m,  $\text{CH}_2 + \text{CH}$ ), 1.95 (1H, m, CH), 1.72 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.66 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 1.61-1.40 (2H, m), 1.17-0.99 (2H, m), 0.97-0.88 (7H, m,  $^i\text{Pr} + \text{CH}$ ), 0.82 (3H, d, Me).

El otro isómero se puede obtener mediante recristalización del material en un exceso enantiomérico del 65 por ciento, a partir de 100 mililitros de di-isopropil-éter caliente. (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexil-éster del ácido (2R,4R,5S)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, 1.53 gramos, con una rotación específica de  $-13.4^\circ$  (al 1 por ciento en cloroformo), correspondientes a un porcentaje de exceso enantiomérico del 87 por ciento.

$^1\text{H-RMN}$ ,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 6.85 (3H, m, Ph), 4.83 (1H, td,  $J = 11$  y  $4$  Hz, CHO), 4.53 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, PhCHN), 4.11 (1H, td,  $J = 6.58$  y  $2.5$  Hz, CHO), 3.91 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.86 (3H, s, MeO), 3.59 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.44 (1H, m, CHCO), 3.38 (3H, s, MeO), 2.95-2.50 (1H, Brs, NH), 2.36 (2H, ABq,  $\text{CH}_2$ ), 2.11 (3H, m,  $\text{CH}_2 + \text{CH}$ ), 1.96 (1H, m, CH), 1.72 (2H,

m, CH<sub>2</sub>), 1.67 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 1.60-1.42 (2H, m), 0.93 (6H, m, <sup>1</sup>Pr), 0.83 (3H, d, Me).

De una forma similar, se prepara el **benzhidril-éster del ácido 4(R)-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, IVa**, como un racemato, a partir del benzhidril-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.45-7.25 (10H, m, Ph), 7.01 (1H, Brs, NH), 6.80 (3H, m, Ph), 4.55 (1H, d, NCHCO), 4.10-4.03 (3H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.45 (1H, q, CHCO), 3.35 (3H, s, MeO), 2.45 (1H, dd, CH), 2.35 (1H, dd, CH), 2.10-2.05 (5H, m, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 1.65 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

A partir de esta reacción, también se puede aislar el epímero en la posición 4, **benzhidril-éster del ácido 4(S)-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.40-7.25 (10H, m, Ph), 6.941 (1H, Brs, NH), 6.80 (3H, m, Ph), 4.68 (1H, d, NCHCO), 4.35 (1H, dd, PhCHN), 4.10-4.03 (3H, m, CH<sub>2</sub>O + CH), 3.85 (3H, s, MeO), 3.82H, t, CH<sub>2</sub>C), 3.38-3.30 (4H, m, MeO + CHCO), 2.75 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.08 (5H, m, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 1.58 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

De una manera similar, se puede preparar el **4-nitro-bencil-éster del ácido 4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico**.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.40 (5H, m, Ph), 7.05 (1H, m, Ph), 6.95 (1H, m, Ph), 6.82 (1H, m, Ph), 5.22 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 4.21 (1H, d, PhCHN), 4.15-4.00 (3H, m, CH<sub>2</sub>O + CHN), 3.86 (3H, s, MeO), 3.57 (2H, t,

CH<sub>2</sub>O), 3.35 (3H, s, MeO), 3.10 (1H, m, CHCO), 2.75-2.25 (3H, m, CH<sub>2</sub> + NH), 2.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.00 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

De una forma similar, se puede preparar el adamantan-1-ilmetil-éster del ácido 4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: no se formó.

De una forma similar, se puede preparar el clorhidrato de (S)-1,7,7-trimetil-biciclo-[2.2.1]-hept-2-il-éster del ácido 4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico.

<sup>1</sup>H-RMN, δ d<sup>6</sup>DMSO: 9.50-9.20 (2H, Brs, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 7.45 (1H, m, Ph), 7.25-7.10 (2H, m, Ph), 4.95-4.70 (3H, m, CHO + PhCHN + NCHCO), 4.20 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.95 (3H, s, MeO), 3.65 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.51 (3H, s, MeO), 3.25 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.09 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.30 (3H, s, Me), 2.2 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.05-1.65 (3H, m), 1.10 (3H, s, Me), 0.95 (3H, s, Me).

De una forma similar, se puede preparar el (R)-metoxi-carbonil-fenil-metil-éster del ácido 4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico.

<sup>1</sup>H-RMN, δ d<sup>6</sup>DMSO: 7.80-7.35 (6H, m, NH<sub>2</sub><sup>+</sup> + Ph), 7.30-7.15 (3H, m, Ph), 6.85 (1H, m, Ph), 6.12 (1H, s, CHO), 4.30-4.10 (3H, m, CH<sub>2</sub>O + PhCH), 3.90 (3H, s, MeO), 3.81 (3H, m, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.40 (3H, s, MeO), 3.20 (1H, m, CHCO), 2.20 (2H, m, CH<sub>2</sub>).

De una manera similar, se prepara el bencil-éster del ácido 4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, IVa, como un racemato, a partir del bencil-éster del

ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.40 (5H, m, Ph), 7.05 (1H, m, Ph), 6.95 (1H, m, Ph), 6.82 (1H, m, Ph), 5.22 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>), 4.21 (1H, d, PhCHN),  
5 4.15-4.00 (4H, m, CH<sub>2</sub>O + CHN), 3.86 (3H, s, MeO), 3.57 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.35 (3H, s, MeO), 3.10 (1H, m, CHCO), 2.75-2.25 (3H, m, CH<sub>2</sub> + NH), 2.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.00 (3H, s, CH<sub>3</sub>),

De una manera similar, utilizando (R)-QUINAP, se puede preparar el isopropil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico.

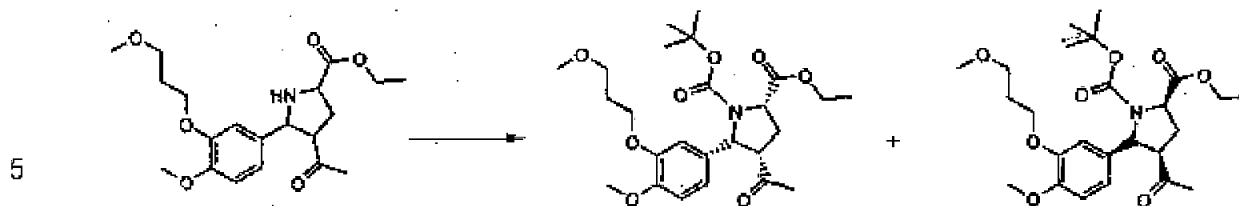
<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.89-6.79 (3H, m, Ph), 5.15 (1H, m, CHO), 4.52 (1H, d, PHCHN), 4.11 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.85 (3H, s, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.41 (1H, m, CHCO), 3.48 (3H, s, MeO), 2.39 (1H, ddd, CH), 2.29 (1H, dd, CH), 2.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.30 (6H, 2 d traslapados, 2 x  
15 Me).

También se puede aislar el epímero de isopropil-éster del ácido (2R,4R,5S)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 6.89-6.79 (3H, m, Ph), 5.15 (1H, m, CHO), 4.52 (1H, d, PHCHN), 4.11 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.85 (3H, s, MeO), 3.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.41 (1H, m, CHCO), 3.48 (3H, s, MeO), 2.39 (1H, ddd, CH), 2.29 (1H, ddd, CH), 2.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.30 (6H, 2 d traslapados, 2 x  
20 Me).

2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y 2-  
25

etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2R,4R,5S)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico:



La sal de clorhidrato del etil-éster del ácido 4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, IVa (HCl) (17.7 gramos, 0.0425 moles) se suspende en 250 mililitros de acetato de etilo a temperatura ambiente. Se agrega por goteo base de Hünig (10.7 gramos, 0.083 moles), seguida por 0.1 gramos de 4-N,N-dimetil-amino-piridina. La mezcla se trata con una solución de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (9.27 gramos, 0.0425 moles) en 20 mililitros de acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, y se trata con 200 mililitros de ácido cítrico acuoso al 10 por ciento. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con 300 mililitros de agua conteniendo 10 mililitros de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, seguidos por un lavado con 300 mililitros de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtra. El solvente se remueve al vacío a 35°C, para dar 16.2 gramos de un aceite. Este aceite se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/heptano, produciendo el compuesto del título.

15

20

$^1\text{H}$ -RMN,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 7.15 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.65 (1H, m), 5.11 y 5.05 (1H, d, rotámeros), 4.30-4.10 (3H, m), 4.05 (2H, t), 3.75 (3H, s), 3.50 (2H, t), 3.38 (1H, m), 3.25 (3H, s), 2.50 (1H, m), 2.20 (1H, m),

25

2.05 (2H, m), 1.80 y 1.75 (3H, s, rotámeros), 1.25 y 1.15 (9H, s, rotámeros), 1.25 (3H, t).

Una solución de 1 gramo de este aceite, se disuelve en 12 mililitros de una mezcla de hexano/etanol/acetonitrilo (7/4/1), y se aplica a una columna de cromatografía Chiralpack AD-H de 30 x 250 milímetros, y se eluye con una mezcla de CO<sub>2</sub> y hexano/etanol (8/2). Primero se eluye a partir de la columna el 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2R,4R,5S)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, tiempo de retención de 1.83 minutos, rotación específica = 16.8° (al 1 por ciento en cloroformo), seguido por el 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, tiempo de retención de 2.02 minutos, rotación específica = -17.6° (al 1 por ciento en cloroformo). 2-terbutil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

El terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico (10.0 gramos, 0.02455 moles), se suspende en 175 mililitros de acetato de etilo a temperatura ambiente, seguidos por 0.1 gramos de 4-N,N-dimetil-amino-piridina. La mezcla se trata con una solución de Boc<sub>2</sub>O (5.36 gramos, 0.0425 moles) en 20 mililitros de acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, y se trata con 200 mililitros de ácido cítrico acuoso al 10 por ciento. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con 300 mililitros de

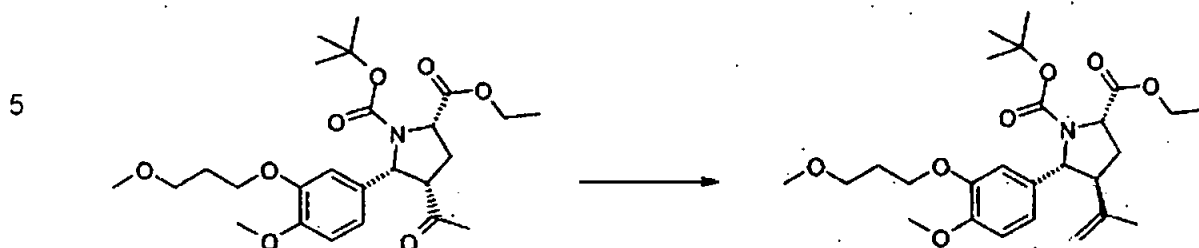
agua conteniendo 10 mililitros de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, seguidos por un lavado con 300 mililitros de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtra. El solvente se remueve al vacío a 35°C, para dar 16.2  
5 gramos de un aceite. Este aceite se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/heptano, produciendo el compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.18 (1H, m, Ph), 7.04 (1H, m, Ph), 6.79 (1H, m, Ph), 5.32 y 5.13 (1H, PhCHN, rotámeros), 4.22 (1H, m, NCHCO<sub>2</sub>),  
10 4.14 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.84 (3H, m, CH<sub>3</sub>O), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.44 (1H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.37 (3H, s, MeO), 2.56 (1H, m, CH), 2.31 (1H, m, CH), 2.10 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.90 y 1.84 (3H, s, Me, rotámeros), 1.55 (9H, s, t-Bu-éster), 1.43 y 1.25 (9H, s, rotámeros de carbamato de tBu). Rotación específica = +13.4° (al 1 por ciento en cloroformo).

15 De una manera similar, se puede preparar el **bencil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico**, a partir del bencil-éster del ácido 4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico.

20 <sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.40 (5H, m, Ph), 7.19 (1H, m, Ph), 7.00 y 6.95 (1H, m, Ph, rotámeros), 6.80 (1H, m, Ph), 5.45-5.15 (3H, m, PhCH y PhCH<sub>2</sub>), 4.45 y 4.35 (1H, m, NCHCO<sub>2</sub>-rotámeros), 4.10 (2H, m, CH<sub>2</sub>O), 3.84 (3H, s, MeO), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.49 (1H, s, CHCO), 3.35 (3H, s, MeO), 2.62 (2H, m, CH<sub>2</sub>-anillo), 2.30 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.09  
25 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.35-1.20 (9H, m, rotámeros de t-Bu).

2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4R,5R)-4-isopropenil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico VIIa:



Una suspensión de 0.104 gramos (0.0026 moles) de una suspensión al 60 por ciento de hidruro de sodio en aceite mineral, en 20 mililitros de tetrahidrofurano, se trata con 0.89 gramos (0.0025 moles) de bromuro de metil-trifenil-fosfonio. La suspensión blanca se calienta a 50°C, y se agita durante 7 horas a esta temperatura. La suspensión roja se enfría a 0°C, y se agrega una solución de 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0.60 gramos, 0.00125 moles) disuelto en 5 mililitros de tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 1.5 horas a 0°C, y se diluye con 20 mililitros de terbutil-metil-éter. Se agrega una solución acuosa al 10 por ciento de ácido cítrico (25 mililitros), y se extrae la mezcla. La fase acuosa se vuelve a extraer con 20 mililitros adicionales de terbutil-metil-éter, y se combinan las fases orgánicas. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 20 mililitros de agua conteniendo 20 mililitros de carbonato ácido de sodio acuoso saturado, seguidos por 30 mililitros de agua. La fase orgánica se seca, y el solvente se remueve al vacío a 30°C, para dar el producto crudo como un aceite. Este aceite se pasa por

10

15

20

25

cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (4/1), para dar el producto deseado.

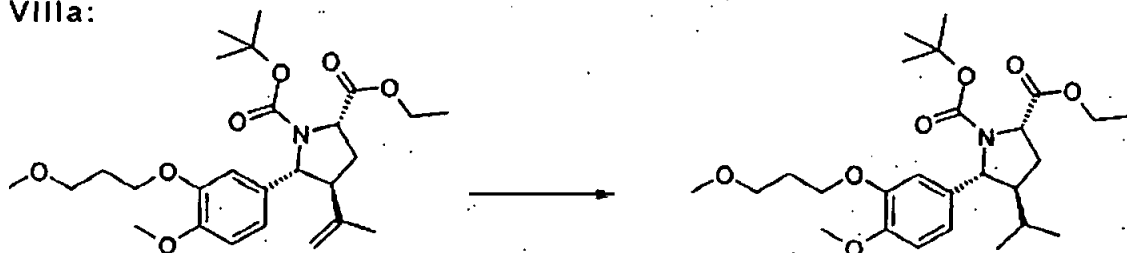
$^1\text{H}$ -RMN,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 7.30 (1H, m), 6.95 (1H, m), 6.75 (1H, m), 4.80 y 4.65 (2H, rotámeros de olefina), 4.70 y 4.50 (1H, d, rotámeros de PhCHN), 4.39 (1H, m,  $\text{NCHCO}_2\text{Et}$ ), 4.25 (2H, m, éster  $\text{CH}_2$ ), 4.15 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.30 (3H, s), 2.80 y 2.65 (1H, m, rotámeros de alil-CH), 2.30-2.05 (4H, m), 1.75 y 1.68 (3H, s, rotámeros de acetyl- $\text{CH}_3$ ), 1.38 y 1.10 (9H, rotámeros de Boc), 1.25 (3H, t, éster  $\text{CH}_3$ ).

De una forma similar, se puede preparar el 2-terbutil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4R,5R)-4-isopropenil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

$^1\text{H}$ -RMN,  $\delta$   $\text{CDCl}_3$ : 7.39 y 7.30 (1H, m, rotámeros de Ph), 7.05 y 7.00 (1H, m, rotámeros de Ph), 6.80 (1H, Brm, Ph), 4.85 y 4.70 (2H, rotámeros de olefina), 4.45 y 4.41 (1H, d, rotámeros de PhCHN), 4.15 (2H, m,  $\text{NCHCO}_2\text{Et}$ ), 3.85 (3H, s, MeO), 3.58 (2H, m), 3.35 (3H, s, MeO), 2.78 y 2.68 (1H, m, rotámeros de alilo CH), 2.25-2.05 (4H, m), 1.75 y 1.68 (3H, s, rotámeros de  $\text{CH}_3$ ), 1.38 y 1.10 (9H, rotámeros Boc).

2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

VIIIa:



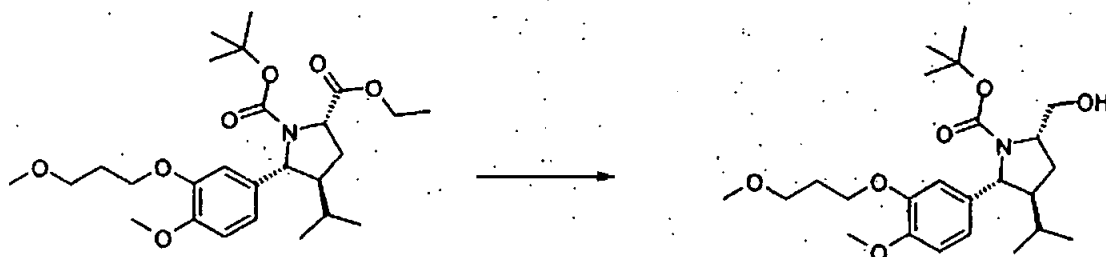
Una solución del 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4R,5R)-4-isopropenil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico VIIa (0.3 gramos) en 10 mililitros de tolueno, se trata con 50 miligramos de paladio al 5 por ciento sobre carbón. La suspensión se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente, y se filtra. El solvente se remueve al vacío, para dar el compuesto deseado como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.30 (1H, m), 6.95 (1H, m), 6.75 (1H, m), 4.70 y 4.50 (1H, d, rotámeros de PhCHN), 4.39 (1H, m, NCHCO<sub>2</sub>Et), 4.25 (2H, m, éster CH<sub>2</sub>), 4.15 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.30 (3H, s), 2.80 y 2.65 (1H, m, rotámeros de alilo-CH), 2.30-2.05 (5H, m), 1.95 (1H, m), 1.38 y 1.10 (9H, rotámeros Boc), 1.25 (3H, t, éster CH<sub>3</sub>), 0.95 (6H, d, isopropilo-CH<sub>3</sub>).

De una manera similar, se puede preparar el 2-terbutil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

<sup>1</sup>H-RMN, δ CDCl<sub>3</sub>: 7.41 y 7.35 (1H, m, rotámeros de Ph), 7.05 (1H, m, Ph), 6.80 (1H, m, Ph), 4.60 y 4.38 (1H, d, rotámeros de PhCHN), 4.30 (1H, m, NCHCO<sub>2</sub>Et), 4.18 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.90 y 3.85 (3H, s, rotámeros de MeO), 3.82 (3H, s), 3.71 (1H, m), 3.58 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.35 (3H, s, MeO), 2.20-1.90 (5H, m), 1.60 (1H, m), 1.50 y 1.40 (9H, rotámeros de Boc), 1.24 y 1.15 (9h, m, rotámeros de tBu), 0.95 y 0.88 (6H, d, isopropilo-CH<sub>3</sub>).

Terbutil-éster del ácido (2R,3S,5S)-5-hidroxi-metil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico IXa:



5 Una solución de 0.48 gramos del 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en 10 mililitros de tetrahidrofurano, se enfria a 0°C, y se agrega por goteo una solución en tetrahidrofurano de borohidruro de litio (1.0 mililitros de una solución

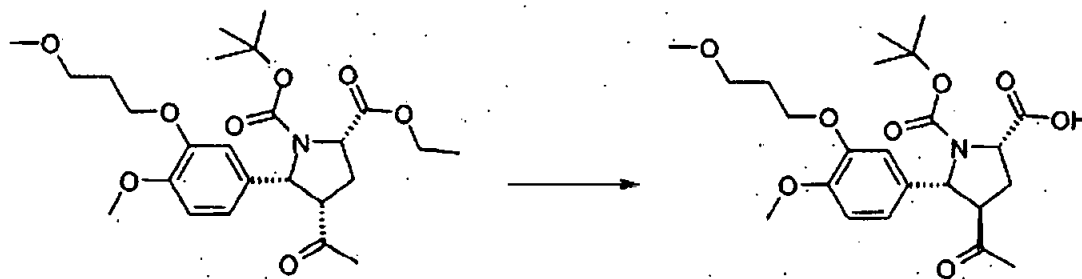
10 2.0 M) dentro de 30 minutos. La mezcla se agita durante 2 horas adicionales a 0°C, y se apaga mediante la adición de 2.0 mililitros de ácido acético glacial en 10 mililitros de tetrahidrofurano. La mezcla se diluye con 20 mililitros de terbutil-metil-éter y 20 mililitros de agua, y se separa la fase orgánica. La fase orgánica se seca, y el

15 solvente se remueve para dar el producto deseado como un aceite.

<sup>1</sup>H-RMN δ (d<sup>6</sup>-DMSO/D<sub>2</sub>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).

1-terbutil-éster del ácido (2S,4R,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico XIIa:

20



Una solución de 0.60 gramos del 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico VIa, en 10 mililitros de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, se trata con 2 mililitros de una solución 2.0M de hidróxido de litio. La solución se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, y se diluye con 10 mililitros de terbutil-metil-éter y 10 mililitros de agua. La capa orgánica se remueve, y la capa acuosa se trata con 3 mililitros de ácido clorhídrico 2.0M. La fase orgánica se separa y se lava con 20 mililitros de agua en dos porciones. La capa orgánica se seca, y el solvente se remueve al vacío a 35°C, para dar el ácido XIIa como un sólido blanco.

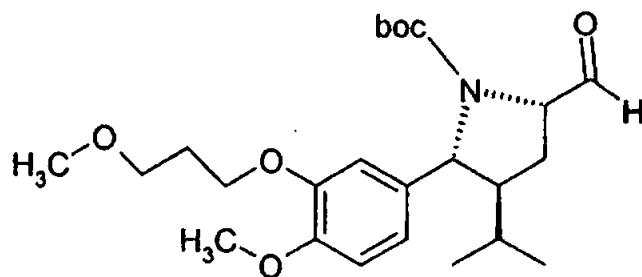
$^1\text{H}$ -RMN  $\delta$  ( $d^6$ -DMSO): 12.90 (1H, Brs,  $\text{D}_2\text{O}$  de intercambio,  $\text{CO}_2\text{H}$ ) 7.45 (1H, m, Ph), 7.05 (1H, m, Ph), 6.90 (1H, m, Ph), 5.05 y 4.80 (1H, d, rotámeros de  $\text{PhCHN}$ ), 4.30 y 4.15 (1H, m, rotámeros de  $\text{NCHCO}_2$ ), 4.00 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.78 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.50 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.33 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.20 (1H, m,  $\text{CHCO}$ ), 2.40 (1H, m, CH), 2.22 y 2.13 (3H, s, rotámeros de Me), 2.10 (1H, m, CH), 1.95 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.40 y 1.50 (9H, s, rotámeros de tBu).

El otro isómero en la posición 4 se puede preparar como sigue: una solución del bencil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4R,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (0.58 gramos) en 8 mililitros de metanol, se trata con 0.058 gramos de Pd/C al 10 por ciento, y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante 90 minutos a temperatura ambiente. El catalizador se remueve mediante filtración, y el solvente se

remueve completamente para dar 0.44 gramos del compuesto deseado como un aceite viscoso.

$^1\text{H}$ .RMN  $\delta$  ( $\text{d}^6$ -DMSO): 12.90 (1H, Brs,  $\text{D}_2\text{O}$  de intercambio,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 7.40 (1H, m, Ph), 6.95 (1H, m, Ph), 6.80 (1H, m, Ph), 5.17 (1H, d, PhCHN), 4.13 (1H, m,  $\text{NCHCO}_2$ ), 4.01 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.73 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.55-3.45 (3H, m,  $\text{CHCO} + \text{CH}_2\text{O}$ ), 3.25 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.40-2.15 (2H, s,  $\text{CH}_2$ -anillo), 1.93 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.85 (3H, s, Me), 1.28 (9H, s, tBu).

Síntesis del terbutil-éster del ácido (2R,3S,5S)-5-formil-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico Xa

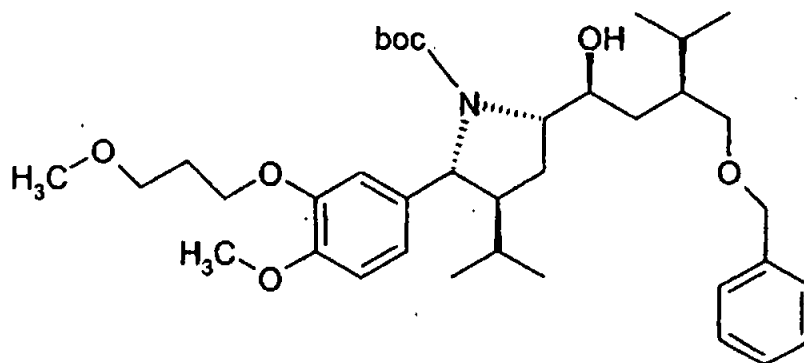


Una solución de 4.7 gramos del alcohol IXa en 58 mililitros de cloruro de metileno, se trata con 33 mililitros de sulfóxido de dimetilo, y se agregan 5.67 gramos de trietil-amina. La mezcla se enfría a  $0^\circ\text{C}$ , y se agrega por goteo una solución de 6.84 gramos del complejo de  $\text{SO}_3$ /piridina disueltos en 46 mililitros de sulfóxido de dimetilo dentro de 20 minutos. La reacción se agita a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas, y se apaga con 105 mililitros de agua y 105 mililitros de heptano. La capa orgánica se separa y se lava con 25 mililitros de una solución acuosa al 10 por ciento de sulfato ácido de sodio.

Entonces la fase orgánica se lava con 110 mililitros de agua, seguidos por 25 mililitros de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. Finalmente, la fase orgánica se lava con agua hasta que el pH de la solución acuosa esté en 7. Luego se remueve el solvente para dar el aldehído Xa como un aceite. Se encuentra un  $[\alpha]_D$  negativo en  $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ .

$^1\text{H-RMN } \delta$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ , 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).

**Síntesis del terbutil-éster del ácido (2R,3S,5S)-S-((1S,3S)-3-benciloxi-metil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico XVa:**



Una solución de 1.98 gramos del aldehído Xa en 15 mililitros de tetrahidrofurano, se enfría a  $10^\circ\text{C}$ , y se trata con el reactivo de Grignard preparado mediante el tratamiento de 1.23 gramos de ((S)-2-bromo-metil-3-metil-butoxi-metil)-benceno con 0.12 gramos de magnesio en dietil-éter conteniendo 0.043 gramos de 1,2-dibromoetano a  $45^\circ\text{C}$ . La reacción se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente, luego se agregan 20 mililitros de una solución acuosa al

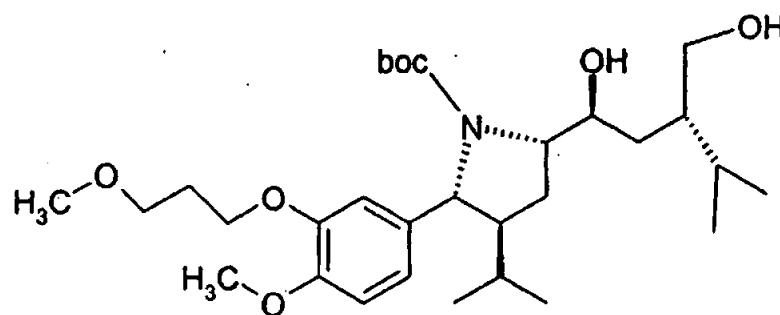
25 por ciento de cloruro de amonio, seguidos por la adición de 20 mililitros de terbutil-metil-éter. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con 20 mililitros de agua. La fase orgánica se concentra al vacío para dar el alcohol crudo XVa como un aceite. La purificación

5 sobre gel de sílice suministra, por ejemplo, 0.97 gramos del XVa puro. Se encuentra un  $[\alpha]_D$  negativo en  $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ .

$M^+ + H = 628$ ,  $M^+ + H + Na = 650$ .

Síntesis del terbutil-éster del ácido (2R,3S,5S)-5-((1S,3S)-1-hidroxi-metil-3-hidroxi-metil-4-metil-pentil)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico XVIa:

10



Una solución de 0.48 gramos del XVa en 1.5 mililitros de metanol, se trata con 0.1 gramos de paladio al 10 por ciento sobre carbón. La suspensión se agita bajo una atmósfera de hidrógeno,

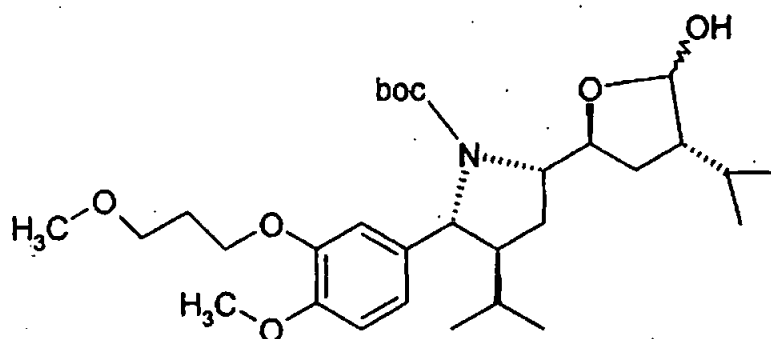
20 hasta que es estable la absorción. La suspensión se filtra, y el sólido se lava con 5 mililitros de metanol en dos porciones. La remoción del solvente al vacío proporciona el alcohol XVa como un aceite. Se encuentra un  $[\alpha]_D$  negativo (por ejemplo, -34.1, -34.6) en  $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ .

Síntesis del terbutil-éster del ácido (2R,3S,5S)-5-((2S,4S)-5-hidroxi-4-isopropil-tetrahidro-furan-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-

25

**3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico XVIIIa:**

5

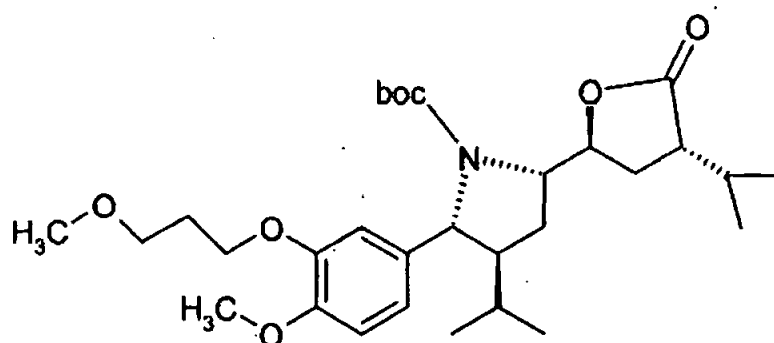


Variante que emplea  $\text{SO}_3$ /piridina: Una solución de 0.20 gramos del alcohol XVIa en 5 mililitros de cloruro de metileno, se trata con 3 mililitros de sulfóxido de dimetilo y 0.2 gramos de trietil-  
 10 amina a  $0^\circ\text{C}$ . Se agrega por goteo una solución de 0.24 gramos del complejo de  $\text{SO}_3$ /piridina en 4 mililitros de sulfóxido de dimetilo dentro de 15 minutos a  $0^\circ\text{C}$ . La reacción se agita durante 40 minutos a  $0^\circ\text{C}$ , luego se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 2  
 15 horas adicionales.

Se agregan agua (10 mililitros) y heptano (15 mililitros), y la mezcla resultante se extrae. La fase orgánica se lava con 15 mililitros de una solución acuosa al 10 por ciento de sulfato ácido de sodio, seguido por agua (15 mililitros), y una solución acuosa al 10  
 20 por ciento de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se remueve al vacío para dar, por ejemplo, 0.18 gramos del lactol XVIIIa.  $M^+ + H = 536$ .

**Síntesis del terbutil-éster del ácido (2R,3S,5S)-3-isopropil-5-((2S,4S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahidro-furan-2-il)-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico XIXa:**

25



5

10

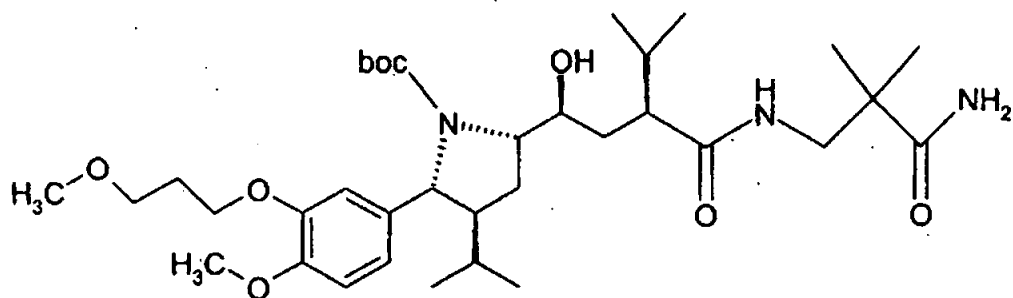
15

20

Una solución de 0.16 gramos del alcohol XVIa en 3 mililitros de cloruro de metileno, se trata con 0.005 gramos de TEMPO, seguidos por la adición en porciones de 0.20 gramos de (diacetoxi-yodo)-benceno. La mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, después de cuyo tiempo, solamente se puede detectar el lactol XVIIIa. Se agregan 0.20 gramos adicionales de diacetoxi-yodo-benceno, y la reacción se agita durante 24 horas adicionales a temperatura ambiente. Se agrega una solución acuosa de tiosulfato de sodio (5 mililitros al 10 por ciento) y agua (5 mililitros), y se separan las fases. La fase orgánica se lava con 10 mililitros de agua, y el solvente se remueve al vacío, para dar un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice da, por ejemplo, 0.12 gramos del XIXa.

**Síntesis del terbutil-éster del ácido (2R,3S,5S)-5-[(1S,3S)-3-(2-carbamoil-2-metil-propil-carbamoil)-1-hidroxi-4-metil-pentil]-3-isopropil-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico XXIa:**

25



5

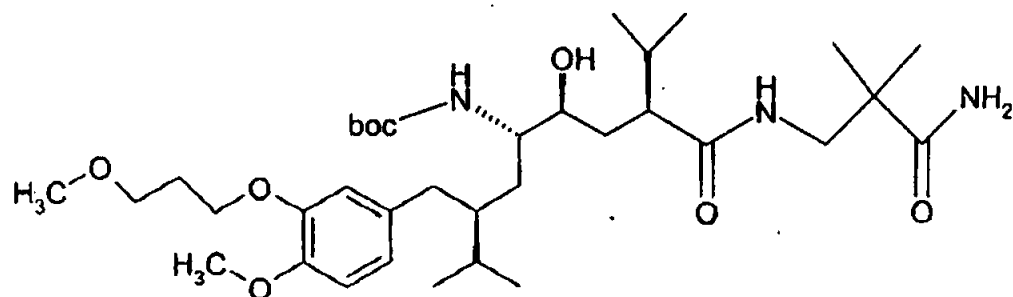
Una solución de 0.08 gramos de la lactona XIXa, 0.052 gramos de 3-amino-2,2-dimetil-propionamida, y 0.014 gramos de 2-hidroxipiridina en 0.3 mililitros de terbutil-metil-éter conteniendo 0.02 gramos de trietil-amina, se agita durante 18 horas a 83°C. Entonces la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con 2 mililitros de tolueno, y se lava con 2 mililitros de una solución acuosa al 10 por ciento de sulfato ácido de sodio. La fase orgánica se separa y se lava con agua, y el solvente se remueve al vacío, para dar un aceite. Este aceite se suspende en 5 mililitros de hexano, y se agita. El sólido se remueve mediante filtración, y el hexano se remueve al vacío, para dar, por ejemplo, 0.06 gramos de la amida XXla como una espuma.  $M^+ - H = 648$ .

10

15

**Síntesis del terbutil-éster del ácido ((1S,2S,4S)-4-(2-carbamoyl-2-metil-propil-carbamoyl)-2-hidroxi-1-((S)-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-3-metil-butyl)-5-metil-hexil)-carbámico XXIIa:**

20



25

Una solución de 0.037 gramos de la amida XXIa se disuelve en 1 mililitro de tetrahidrofurano, y se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se agrega amoniaco líquido, seguido por 0.0042 gramos de metal de litio. La solución color azul profundo se agita durante 2 horas a  $-78^{\circ}\text{C}$ , y luego se agregan 0.35 gramos de etanol, y la mezcla se agita durante 30 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se agrega cloruro de amonio (0.15 gramos), y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. La fase orgánica se divide entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa, y el solvente se remueve al vacío. El residuo se agita con heptano y se filtra. La remoción del heptano produce el XXIIa idéntico con una muestra auténtica.  $M^+ + H = 652$ .

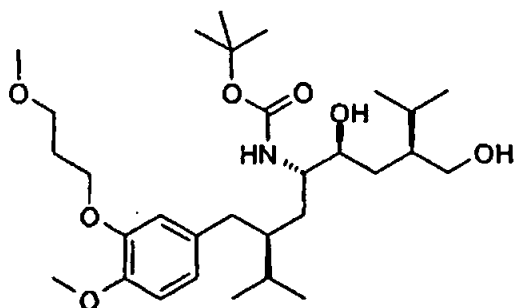
**(2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoyl-2-metil-propil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-8-metil-nonanamida)**

El producto XXIIa se disuelve en una mezcla de ácido clorhídrico 4.0M en dioxano. La solución se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, y se neutraliza con bicarbonato de sodio sólido. La suspensión se filtra, y el solvente se remueve al vacío, para dar el producto como una espuma (para la caracterización, ver, por ejemplo, la Patente Europea Número EP 0,678,503, Ejemplo 137).

A partir del compuesto libre o de la sal de clorhidrato que se pueda obtener, se puede preparar, por ejemplo, la sal de hemifumarato del compuesto del título, por ejemplo como se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US

6,730,798, Ejemplo J1 (la cual comprende mezcla con ácido fumárico, disolución en etanol, filtración, evaporación de la solución obtenida, re-disolución del residuo en acetonitrilo, inoculación con una pequeña cantidad de la sal de hemifumarato del compuesto del título, y aislamiento del material que se precipita), incorporada como referencia a la presente, en especial con respecto a esta reacción de formación de sal.

**Síntesis de terbutil-éster del ácido ((1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-hidroxi-metil-1-((S)-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-3-metil-butil)-5-metil-hexil)-carbámico, Compuesto XXV:**

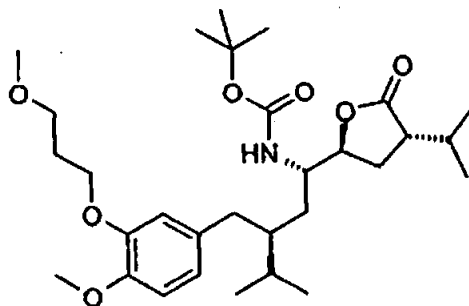


Una solución de 1 gramo (1.59 milimoles) del compuesto XVa en 17 mililitros de tetrahidrofurano, se enfría a -78°C, y se agregan 17 mililitros de amoníaco mediante condensación. Se agrega el metal de sodio (0.439 gramos, 19.08 milimoles), y la solución se agita a -78°C durante 24 horas. Se agrega cloruro de amonio (2.56 gramos), y la temperatura se eleva a la temperatura ambiente. Se agrega una mezcla de tolueno (40 mililitros) y ácido acético (1.9 gramos), y la solución se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agrega agua (25 mililitros), y se separa la fase orgánica. La fase

acuosa se vuelve a extraer con tolueno (25 mililitros), y las fases orgánicas combinadas se lavan cuatro veces con una mezcla de 1/1 de agua y salmuera (total: 480 mililitros). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtra. El solvente se remueve al vacío, para dar 0.86 gramos del producto crudo. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de heptano/acetato de etilo, para dar 0.713 gramos del compuesto puro.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.75 (2H, m, Ph), 6.71 (1H, m, Ph), 4.68 (1H, Brd, NH), 4.10 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.83 (3H, s, MeO), 3.59 (5H, m), 3.43 (1H, m, NCH), 3.36 (3H, s, MeO), 2.77 (1H, m, OH), 2.50 (3H, m,  $\text{PhCH}_2 + \text{OH}$ ), 2.10 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.75-1.56 (8H, m), 1.45 (9H, s, t-Bu), 0.91-0.86 (12H, m, 4 x Me).

Síntesis de terbutil-éster del ácido {(1S,3S)-1-((2S,4S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahydro-furan-2-il)-3-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-4-metil-pentil}-carbámico, Compuesto XXVI:



Una solución del compuesto XXV (0.679 gramos, 1.26 milimoles) en 12 mililitros de acetonitrilo, se trata en secuencia con 0.7 gramos de tamices moleculares de 4 Ångstroms en polvo, 0.59 gramos (5.04 milimoles) de N-óxido de N-metil-morfolina, y 0.0442

gramos (0.126 milimoles) de perrutenato de tetrapropil-amonio, a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, y el solvente se remueve al vacío. El residuo se vuelve a disolver en acetato de etilo (20 mililitros), y se filtra a través de un lecho de gel de sílice. El gel de sílice se lava con acetato de etilo (900 mililitros), y las soluciones orgánicas combinadas se evaporan a sequedad, para dar 0.72 gramos de un aceite. Este se pasa por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con mezclas de heptano/acetato de etilo, para dar, después de la combinación de las fracciones del producto y de remover el solvente, 0.574 gramos del compuesto XXVI.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.80-6.65 (3H, m, Ph), 4.39 (1H, d, CHO-lactona), 4.10 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.10 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.83-3.75 (4H, m, MeO + NCH), 3.59 (2H, m), 3.36 (3H, s, MeO), 2.64 (1H, dd, PhCH), 2.55 (1H, m, CHCO-lactona), 2.40 (1H, dd, PhCH), 2.21-2.05 (7H, m), 1.68 (4H, m), 1.45 (9H, m, t-Bu), 1.05 (3H, d, Me), 0.93 (3H, d, Me), 0.83 (6H, m, 2 x Me).

Conversión del compuesto XXVI hasta el compuesto XXIIa.

Síntesis del terbutil-éster del ácido ((1S,2S,4S)-4-(2-carbamoil-2-metil-propil-carbamoil)-2-hidroxi-1-((S)-2-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-3-metil-butyl)-5-metil-hexil)-carbámico XXIIa:

Una solución del compuesto XXVI (0.108 gramos, 0.201 milimoles) den 0.4 mililitros de terbutil-metil-éter conteniendo 70 miligramos de amino-dimetil-propionamida, 19 miligramos de dimetil-amino-piridina, y 22 miligramos de trietil-amina, se calienta a 73°C

188  
199

durante 24 horas. Entonces la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con 5 mililitros de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con sulfato ácido de sodio acuoso al 10 por ciento y 2 mililitros de agua. La capa orgánica se separa y se seca, y se remueve el solvente. El residuo se vuelve a disolver en terbutil-metil-éter caliente, y se agrega heptano para inducir la cristalización. La suspensión se enfría a 0°C, y se agita durante 1 hora antes de la filtración, el lavado, y el secado. Se aíslan 84.5 miligramos del compuesto deseado XXIIa como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.45 (1H, Brt, NH), 7.15 (1H, Brs, NH), 6.90-6.75 (3H, m, Ph), 6.65 (1H, d, NH), 6.25 (1H, d, NH), 4.38 (1H, d, OH), 3.96 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3.75 (3H, s, MeO), 3.55-3.45 (3H, m), 3.36-3.10 (6H, m), 2.64 (1H, dd, PhCH), 2.25 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.80-1.30 (17H, m), 1.10 (6H, s, 2 x Me), 0.85 (6H, d, Me), 0.78 (6H, m, 2 x Me). Rotación (al 1 por ciento en cloroformo) 365 nM, -46.9°, 436 nM, -32.7°, 546 nM, -20.6°, 578 nM, -18.1°, 589 nM, -17.5°.

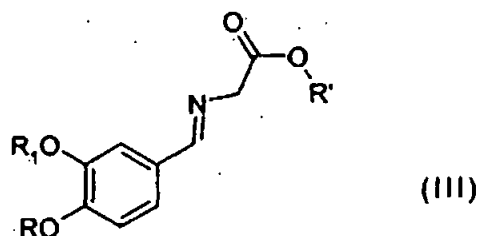
20

25

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la  
Fórmula III:

5



en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo;

10

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo; y

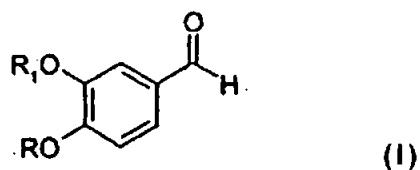
R' es hidrógeno, alquilo, o aralquilo;

o una sal del mismo;

comprendiendo esta fabricación (de preferencia consistiendo  
en):

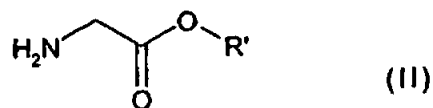
15

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I:



en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la

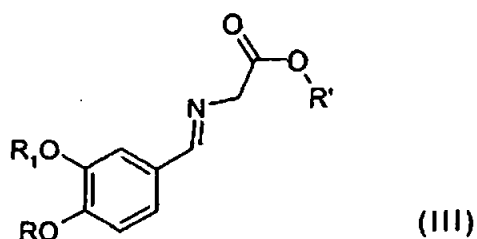
20 Fórmula III, con un compuesto de glicina de la Fórmula II:



en donde R' es como se define para un compuesto de la  
Fórmula III, con el objeto de dar la funcionalidad de imina.

25

2. Un compuesto de la Fórmula III:



5 en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

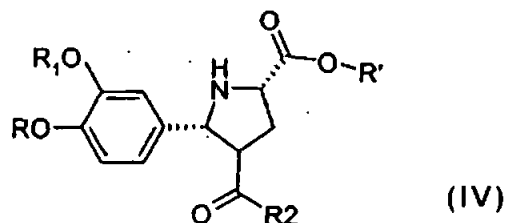
R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de  
10 carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

15 o una sal del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, con el nombre de etil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, o una sal del mismo.

4. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la  
20 Fórmula IV:



en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen para un compuesto  
25 de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3 de la presente,

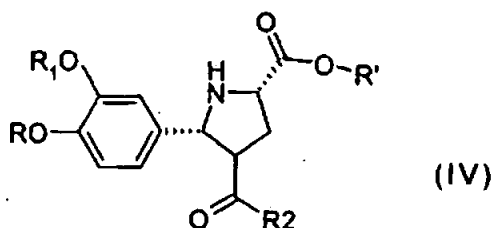
$R_2$  es alquilo o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación:

someter a un compuesto de la Fórmula III, como se define en la reivindicación 2 ó 3, a una reacción de cicloadición con una especie  
5 de carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado de la Fórmula (V):



en donde  $R_2$  es como se define para un compuesto de la Fórmula IV anterior.

10 5. Un compuesto de la Fórmula IV:



en donde:

15  $R$  es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

$R_1$  es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

20  $R_2$  es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial metilo;

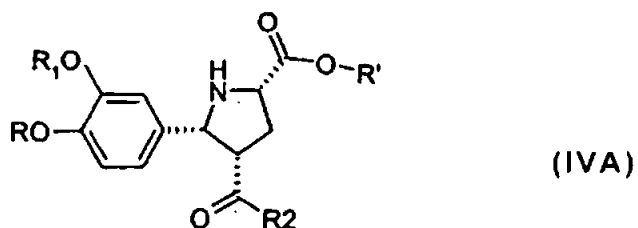
$R'$  es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más  
25 preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o bencilo, en

especial etilo;

o una sal del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 5, el cual tiene una estructura de la Fórmula VIA:

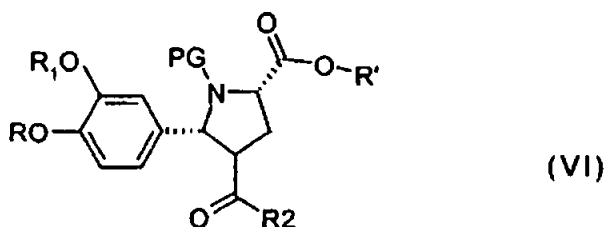
5



7. Un compuesto de la reivindicación 5, con el nombre de  
10 etil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-  
propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, o una sal del mismo.

8. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la  
Fórmula VI:

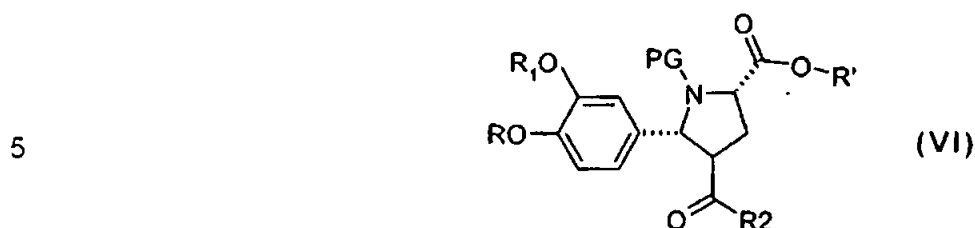
15



en donde  $R$ ,  $R_1$ , y  $R'$  son como se definen para un compuesto  
de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3,  $R_2$  es como se define  
20 para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 4 a 7, y  
 $PG$  es un grupo protector de amino, en especial uno que se pueda  
remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcóxido inferior-carbonilo,  
tal como terbutoxi-carbonilo, o una sal del mismo, comprendiendo  
esta fabricación introducir un grupo protector de amino sobre el  
25 nitrógeno de pirrolidina de un compuesto de la Fórmula IV como se

define en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7.

9. Un compuesto de la Fórmula VI:



en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

10  $R_1$  es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

$R_2$  es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial metilo;

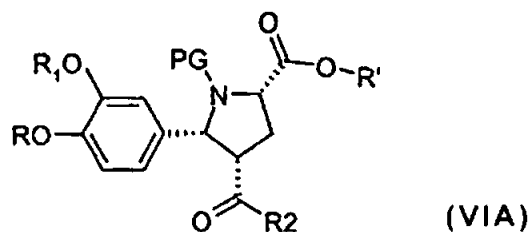
15

$R'$  es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o bencilo, en especial etilo;

20 PG es un grupo protector de amino, en especial uno que se pueda remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo,

o una sal del mismo.

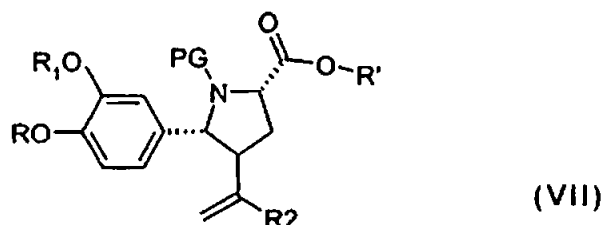
25 10. Un compuesto de la reivindicación 9, el cual tiene una estructura de la Fórmula VIA:



5            11. Un compuesto de la reivindicación 9, con el nombre de 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

12. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula VII:

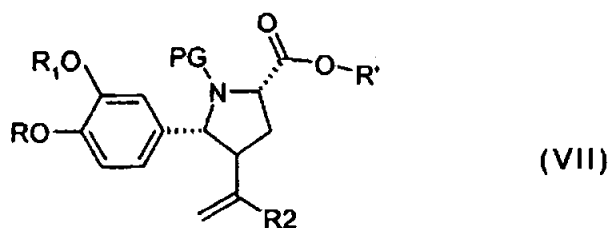
10



en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 4 a 7, y PG es como se define en las reivindicaciones 8 a 11, o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación la conversión del carbonilo de un compuesto de la Fórmula VI como se define en las reivindicaciones 9 a 11, hasta una olefina.

20

13. Un compuesto de la Fórmula VII:



en donde:

25

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo

de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

$R_1$  es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

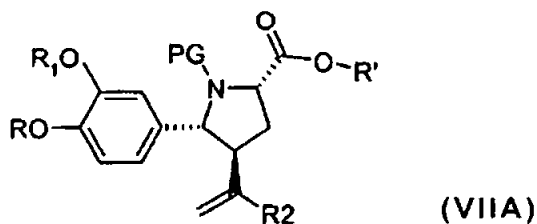
5  $R_2$  es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial metilo;

$R'$  es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más  
10 preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o bencilo, en especial etilo;

PG es un grupo protector de amino, en especial uno que se pueda remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcóxido inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo,

15 o una sal del mismo.

14. Un compuesto de la reivindicación 13, el cual tiene una estructura de la Fórmula VIIA:

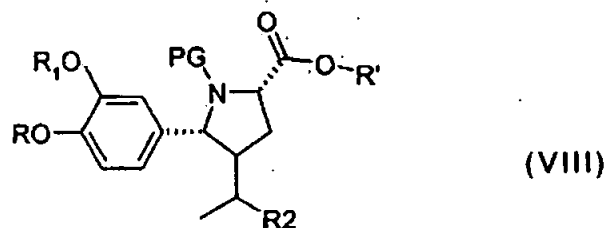


20

15. Un compuesto de la reivindicación 13, con el nombre de 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4R,5R)-4-isopropenil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

25 16. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la

Fórmula VIII:



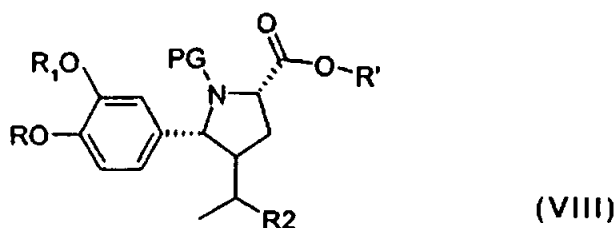
5

en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 4 a 7, y PG es como se define en las reivindicaciones 8 a 11, o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación la hidrogenación de la olefina de un compuesto de la Fórmula VII como se define en las reivindicaciones 13 a 15.

10

17. Un compuesto de la Fórmula VIII:

15



en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

20

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

R<sub>2</sub> es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en

25

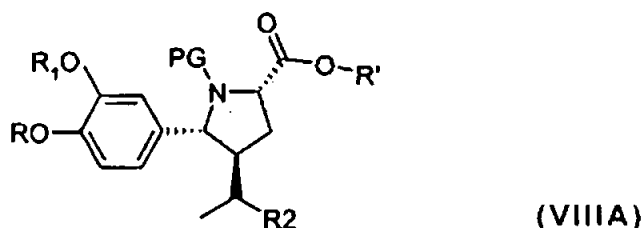
especial metilo;

R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o bencilo, en especial etilo;

PG es un grupo protector de amino, en especial uno que se pueda remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcóxido inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo,

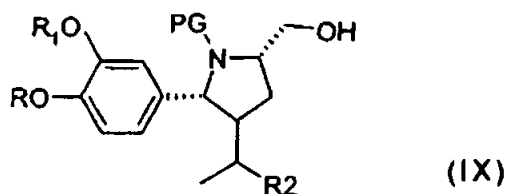
o una sal del mismo.

18. Un compuesto de la reivindicación 17, el cual tiene una estructura de la Fórmula VIIIA:



19. Un compuesto de la reivindicación 17, con el nombre de 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-isopropil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

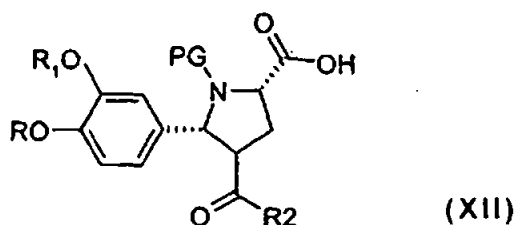
20. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula IX:



en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se define para

un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 4 a 7, y PG es como se define en las reivindicaciones 8 a 11, o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación la reducción de la fracción de éster de un compuesto de la Fórmula VIII como se define en las  
5 reivindicaciones 17 a 19, hasta un alcohol.

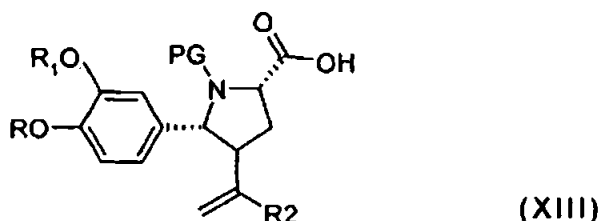
21. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XII:



10

en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 4 a 7, y PG es como se define en las reivindicaciones 8 a 11, comprendiendo esta  
15 fabricación la hidrólisis de la fracción de éster de un compuesto de la Fórmula VI como se define en las reivindicaciones 9 a 11, hasta obtener un ácido.

22. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XIII:

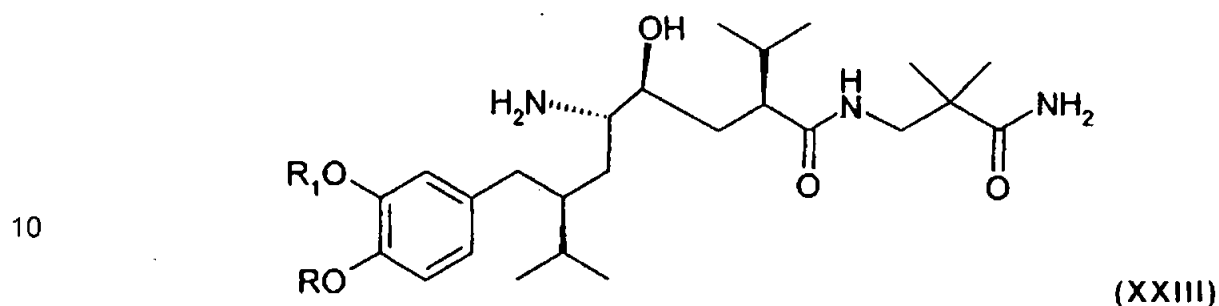


20

en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se define para  
25 un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 4 a 7, y PG es

como se define en las reivindicaciones 8 a 11, comprendiendo esta fabricación la hidrólisis de la fracción de éster de un compuesto de la Fórmula VII como se define en las reivindicaciones 13 a 15, hasta obtener un ácido.

- 5           23. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XXIII:



en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea  
15 individualmente o cualquier combinación:

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo,
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal del mismo,
- 20 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo,
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal del mismo,
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VIII de  
25 acuerdo con la reivindicación 16, o una sal del mismo, Y

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 20, o una sal del mismo.

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, el cual comprende los pasos de:

5       - la fabricación de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, y/o

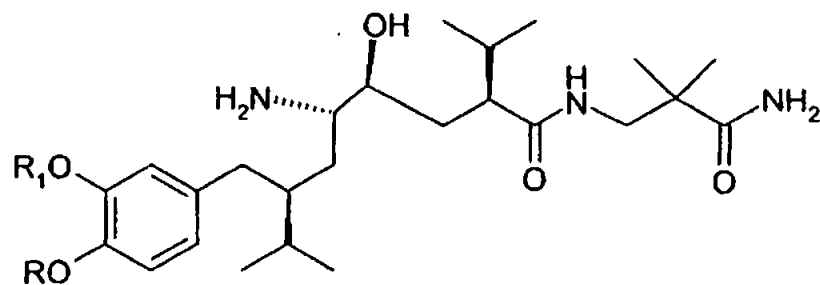
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal del mismo.

10       25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, el cual comprende los pasos de:

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal del mismo, y/o

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 12, o una sal del mismo.

15       26. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XXIII:



(XXIII)

20       en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea  
25       individualmente o en cualquier combinación:

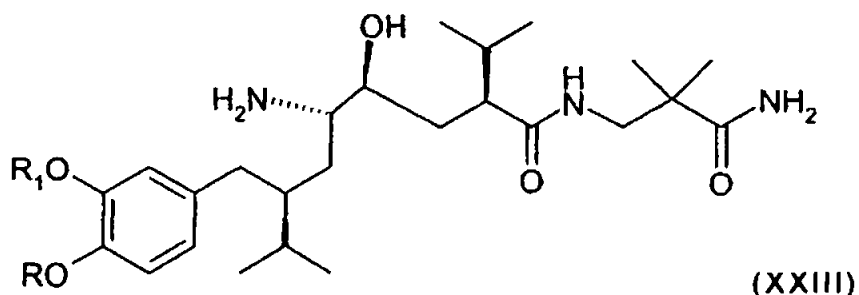
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo,

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal del mismo,

5        - la fabricación de un compuesto de la Fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, y

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula XII de acuerdo con la reivindicación 21, o una sal del mismo.

27. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la  
10      Fórmula XXIII:



15        en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea individualmente o en cualquier combinación:

20        - la fabricación de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo,

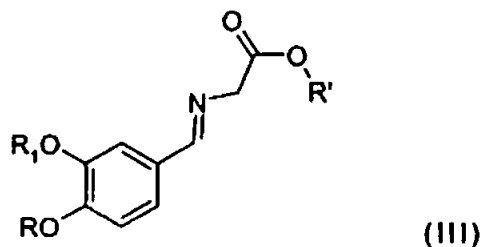
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal del mismo,

25        - la fabricación de un compuesto de la Fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 8, o una sal del mismo, y

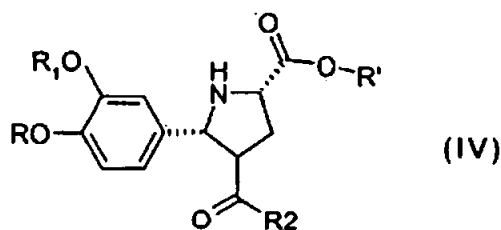


## RESUMEN

La invención se refiere a un proceso novedoso, a pasos de proceso novedosos, y a intermediarios novedosos útiles en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos, en especial inhibidores de renina, tales como alisquireno. Entre otras cosas, la invención se refiere a un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula III:



en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen en la memoria descriptiva, o una sal del mismo, y un compuesto de la Fórmula IV:



en donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R' son como se definen en la memoria descriptiva, y a procesos para la fabricación de los mismos.

20

\* \* \* \* \*

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

27. Dez. 2007

PCT

To:

Dietel, Anja  
Novartis AG  
Corporate Intellectual Property  
CH-4002 Basel  
SUISSE

Corporate Intellectual Property

1/7/08 27. Dez. 2007

W/F M/D Inv. PCT LE CA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

20.12.2007

Applicant's or agent's file reference  
34529-WO-PCT

**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.  
PCT/EP2006/009323

International filing date (day/month/year)  
26.09.2006

Priority date (day/month/year)  
28.09.2005

Applicant  
NOVARTIS AG et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

**4. REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international  
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas  
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl  
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Cardenas, Claudette

Tel. +31 70 340-3370



## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                                                                 |  |                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>34529-WO-PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  | <b>FOR FURTHER ACTION</b>                                                       |  | See Form PCT/PEA/416                         |
| International application No.<br>PCT/EP2006/009323                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  | International filing date (day/month/year)<br>26.09.2006                        |  | Priority date (day/month/year)<br>28.09.2005 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>INV. C07D207/16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                                                                 |  |                                              |
| Applicant<br>NOVARTIS AG et al                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                                 |  |                                              |
| <p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>10</u> sheets, as follows:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</p> <p><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p> |  |                                                                                 |  |                                              |
| <p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                                 |  |                                              |
| Date of submission of the demand<br><br>2007-03-30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  | Date of completion of this report<br><br>20.12.2007                             |  |                                              |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br> European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas<br>Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl<br>Fax: +31 70 340 - 3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  | Authorized officer<br><br>MATES VALDIVIELSO, J<br>Telephone No. +31 70 340-9522 |  |                                              |



**Box No. I Basis of the report**

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
  - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
  - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
  - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

**Description, Pages**

1-61 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-28 as amended (together with any statement) under Art. 19 PCT

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/EP2006/009323

218

---

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

---

**1. Statement**

|                               |             |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>1-28</u> |
|                               | No: Claims  | :           |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | <u>1-28</u> |
|                               | No: Claims  | :           |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-28</u> |
|                               | No: Claims  | :           |

**2. Citations and explanations (Rule 70.7):**

see separate sheet

---

**Box No. VIII Certain observations on the international application**

---

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following document:

D1: MEALY N E ET AL: "ALISKIREN FUMARATE ANTIHYPERTENSIVE"  
DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 26, no. 12, 2001, pages  
1139-1148, XP009017211 ISSN: 0377-8282

**1. Novelty**

The subject-matter of claims 1-28 is novel in the sense of Article 33(2) PCT, because the processes for the synthesis of renin inhibitors involving a cycloaddition reaction are not known in the prior art. The intermediate compounds and intermediate steps claimed are therefore also novel.

**2. Inventive step**

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of independent claims 24, 27 and 28, and shows various processes for the synthesis of Aliskiren Fumarate (schemes 1-7).

The processes of claims 24, 27 and 28 differ therefrom in that they comprise a cycloaddition reaction between an imine and an acrylate, by which a pyrrolidine ring is formed.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of an alternative process for the synthesis of a compound of the formula XXIII.

The solution to this problem proposed in claims 24, 27 and 28 of the present application is neither suggested or indicated in the prior art and therefore is considered

as involving an inventive step (Article 33(3) PCT). The same applies to the rest of claims 1-28 which refer to intermediates and steps for the same synthetic approach.

**Re Item VIII**

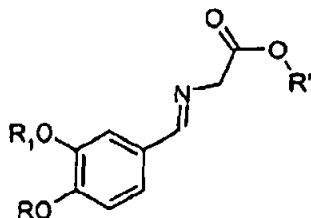
**Certain observations on the International application**

Although claims 24, 27 and 28 have been drafted as separate independent claims, they appear to refer to interrelated subject-matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.

International Patent Application No.: PCT/EP06/009323  
 Amendments under Art. 19 PCT

New Claims:

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



(III)

wherein

R is alkyl ;

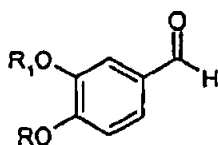
R<sub>1</sub> is alkoxyalkyl; and

R' is hydrogen, alkyl or aralkyl;

or a salt thereof;

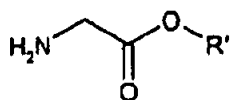
said manufacture comprising (preferably consisting of)

reacting a compound of the formula I,



(I)

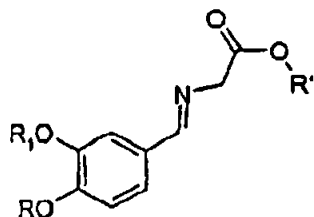
wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III, with a glycine compound of formula II



(II)

wherein R' is as defined for a compound of the formula III, in order to give the imine functionality.

2. A compound of the formula III



(III)

wherein

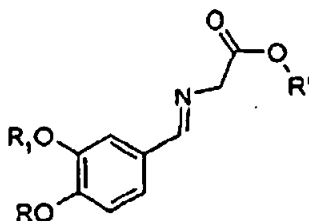
R is alkyl;

R<sub>1</sub> is alkoxyalkyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl phenyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl, especially ethyl;  
or a salt thereof.

3. A compound of claim 2 with the name [(1-[4-Methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-meth-(E)-ylidene]-amino)-acetic acid ethyl ester, or a salt thereof.

4. Use of a compound of the formula III



(III)

wherein

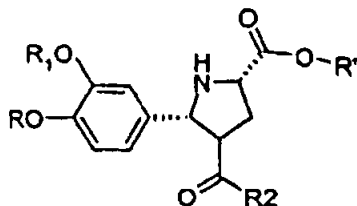
R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, especially methyl;

R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl phenyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl, especially ethyl;

or a salt thereof, for the preparation of renin inhibitors.

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

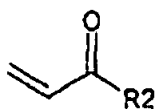


(IV)

wherein R, R<sub>1</sub> and R' are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3 herein

R<sub>2</sub> is alkyl, or a salt thereof, said manufacture comprising

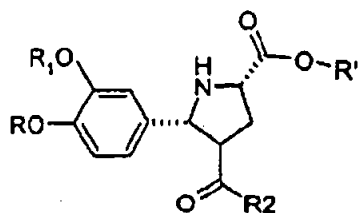
subjecting a compound of the formula III as defined in claim 2 or 3, to a cycloaddition reaction with an  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl species of formula (V)



(V)

wherein R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV above.

6. A compound of formula IV



(IV)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, especially methyl;

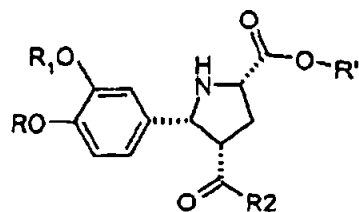
R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R<sub>2</sub> is alkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, especially methyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl phenyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl, especially ethyl;

or a salt thereof.

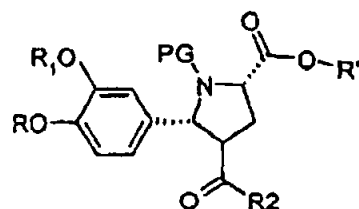
7. A compound of claim 6 having a structure of formula VIA



(IVA)

8. A compound of claim 6 with the name (2S,4S,5R)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid ethyl ester, or a salt thereof.

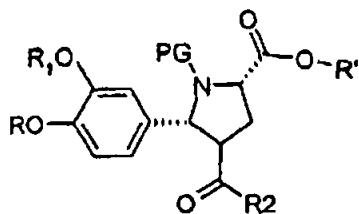
9. A process for the manufacture of a compound of formula VI



(VI)

wherein R, R<sub>1</sub> and R' are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV in claims 5 to 8 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, said manufacture comprising introducing an amino protecting group on the pyrrolidine nitrogen of a compound of formula IV as defined in any of claims 6 to 8.

10. A compound of formula VI



(VI)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, especially methyl;

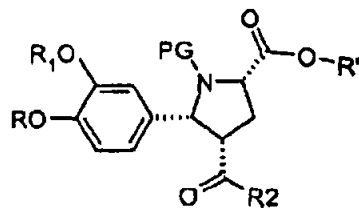
R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R<sub>2</sub> is alkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, especially methyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl phenyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl, especially ethyl;

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

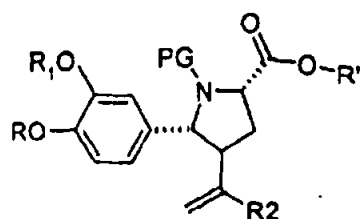
11. A compound of claim 10 having a structure of formula VIA



(VIA)

12. A compound of claim 9 with the name (2S,4S,5R)-4-Acetyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester.

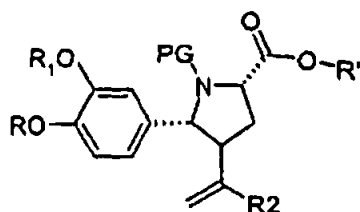
13. A process for the manufacture of a compound of formula VII



(VII)

wherein R, R<sub>1</sub> and R' are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV in claim 5 to 8 and PG is as defined in claims 9 to 12, or a salt thereof, said manufacture comprising conversion of the carbonyl of a compound of the formula VI as defined in claims 10 to 12 to an olefin.

14. A compound of formula VII



(VII)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, especially methyl;

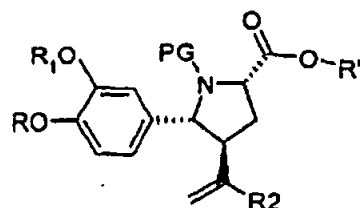
R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R<sub>2</sub> is alkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, especially methyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl phenyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl, especially ethyl;

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

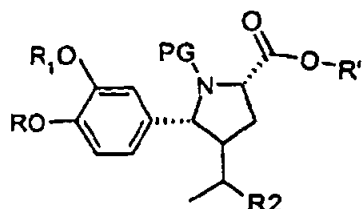
15. A compound of claim 14 having a structure of formula VIIA



(VIIA)

16. A compound of claim 13 with the name (2S,4R,5R)-4-Isopropenyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester.

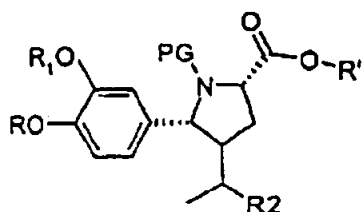
17. A process for the manufacture of a compound of formula VIII



(VIII)

wherein R, R<sub>1</sub> and R' are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV in claims 5 to 8 and PG is PG is as defined in claims 9 to 12, or a salt thereof, said manufacture comprising hydrogenation of the olefin of a compound of the formula VII as defined in claims 14 to 16.

18. A compound of formula VIII



(VIII)

wherein

R is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, especially methyl;

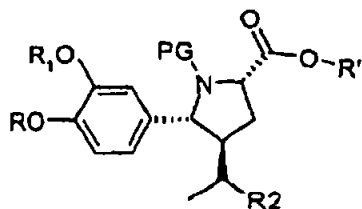
R<sub>1</sub> is hydrogen, alkyl or alkoxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, especially 3-methoxypropyl;

R<sub>2</sub> is alkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, especially methyl;

R' is alkyl or aralkyl, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl phenyl, more preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl or benzyl, especially ethyl;

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

19. A compound of claim 18 having a structure of formula VIA

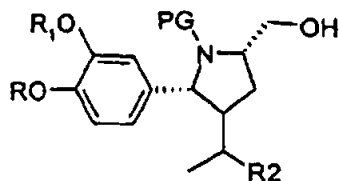


(VIII A)

227

20. A compound of claim 18 with the name (2S,4S,5R)-4-isopropyl-5-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)-phenyl]-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester.

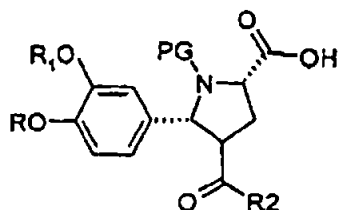
21. A process for the manufacture of a compound of formula IX



(IX)

wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV in claims 5 to 8 and PG is as defined in claims 9 to 12 or a salt thereof, said manufacture comprising reduction of the ester moiety of a compound of the formula VIII as defined in claims 18 to 20 to an alcohol.

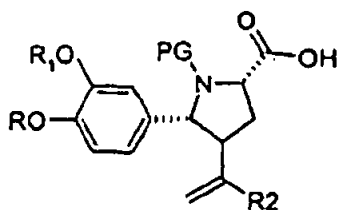
22. A process for the manufacture of a compound of formula XII



(XII)

wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV in claim 5 to 8 and PG is as defined in claims 9 to 12, said manufacture comprising hydrolysis of the ester moiety of a compound of the formula VI as defined in claims 10 to 12 to an acid.

23. A process for the manufacture of a compound of formula XIII

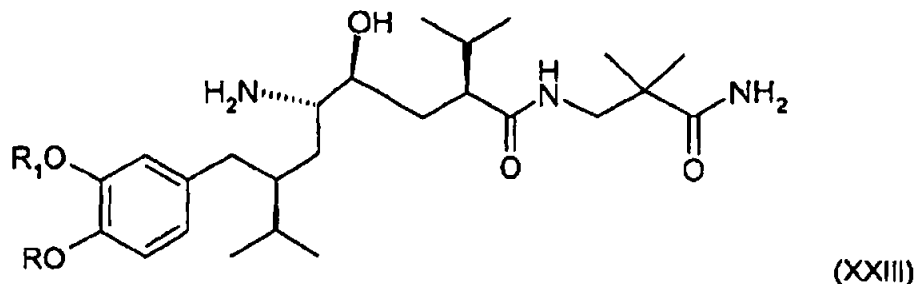


(XIII)

wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, R<sub>2</sub> is as defined for a compound of the formula IV in claims 5 to 8 and PG is as defined in claims 9 to

12, said manufacture comprising hydrolysis of the ester moiety of a compound of the formula VII as defined in claims 14 to 16 to an acid.

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



wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, or a salt thereof, comprising one or more of the following steps either individually or in any combination:

- the manufacture of a compound of the formula III according to claim 1, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VI according to claim 9, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VII according to claim 13, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VIII according to claim 17, or a salt thereof, and
- the manufacture of a compound of the formula IX according to claim 21, or a salt thereof.

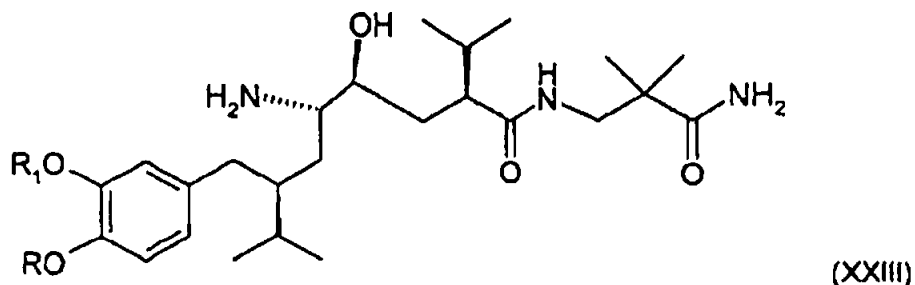
25. A process according to claim 24 comprising the steps of

- the manufacture of a compound of the formula III according to claim 1, or a salt thereof, and/or
- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof.

26. A process according to claim 24 comprising the steps of

- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof, and/or
- the manufacture of a compound of the formula VII according to claim 13, or a salt thereof.

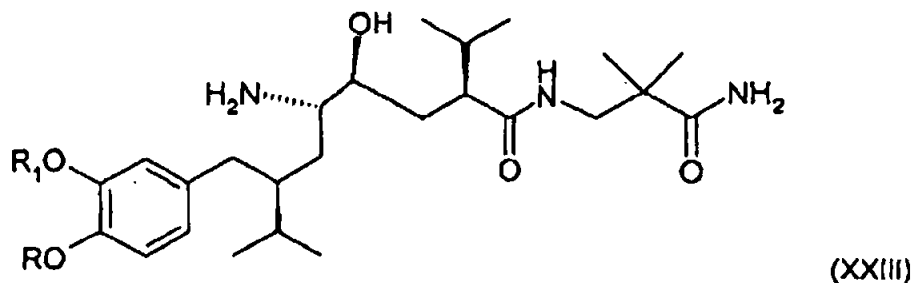
27. A process for the manufacture or a compound of the formula XXIII,



wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, or a salt thereof, comprising one or more of the following steps either individually or in any combination:

- the manufacture of a compound of the formula III according to claim 1, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VI according to claim 9, or a salt thereof, and
- the manufacture of a compound of the formula XII according to claim 22, or a salt thereof.

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



wherein R and R<sub>1</sub> are as defined for a compound of the formula III in claims 1 to 3, or a salt thereof, comprising one or more of the following steps either individually or in any combination:

- the manufacture of a compound of the formula III according to claim 1, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula IV according to claim 5, or a salt thereof,
- the manufacture of a compound of the formula VI according to claim 9, or a salt thereof,

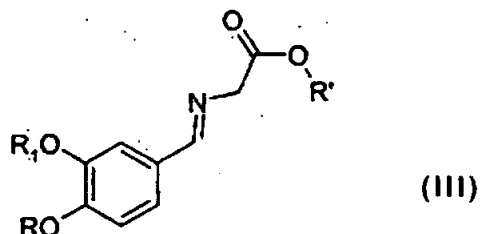
230

- the manufacture of a compound of the formula VII according to claim 13, or a salt thereof, and
- the manufacture of a compound of the formula XIII according to claim 23, or a salt thereof.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la  
Fórmula III:

5



en donde:

R es alquilo;

10

R<sub>1</sub> es alcoxi-alquilo; y

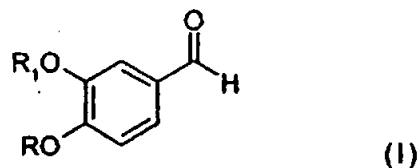
R' es hidrógeno, alquilo, o aralquilo;

o una sal del mismo;

comprendiendo esta fabricación (de preferencia  
consistiendo en):

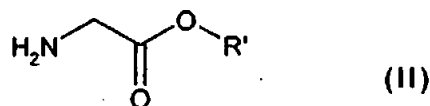
15

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I:



20

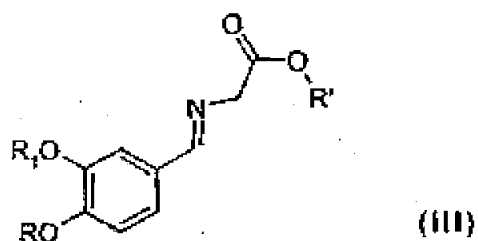
en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto  
de la Fórmula III, con un compuesto de glicina de la Fórmula II:



en donde R' es como se define para un compuesto de la  
Fórmula III, con el objeto de dar la funcionalidad de imina.

25

2. Un compuesto de la Fórmula III:



5 en donde:

R es alquilo;

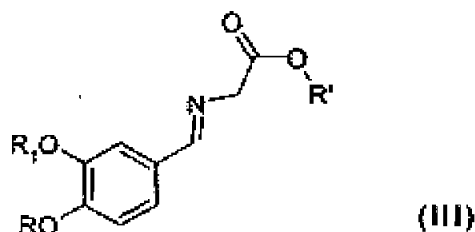
R<sub>1</sub> es alcoxi-alquilo;

R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

o una sal del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, con el nombre de etil-éster del ácido {[1-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-met-(E)-iliden]-amino}-acético, o una sal del mismo.

4. El uso de un compuesto de la Fórmula III:



20

en donde:

R es hidrógeno, alquilo o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo o alcoxi-alquilo, de preferencia alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de

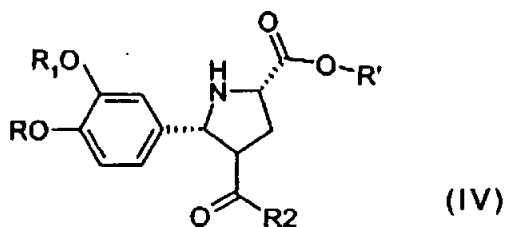
25

carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

o una sal del mismo, para la preparación de inhibidores de renina.

5. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV:



en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3 de la presente,

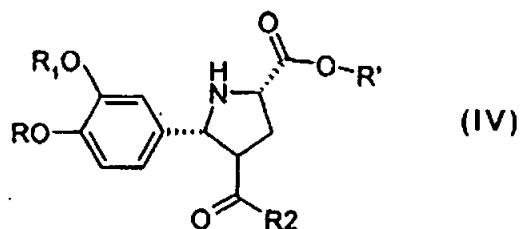
R<sub>2</sub> es alquilo o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación:

someter a un compuesto de la Fórmula III, como se define en la reivindicación 2 ó 3, a una reacción de cicloadición con una especie de carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado de la Fórmula (V):



en donde R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV anterior.

6. Un compuesto de la Fórmula IV:



5 en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

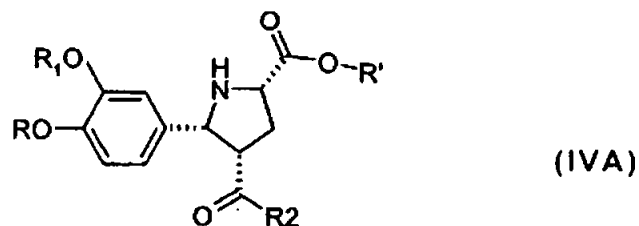
10 R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

R<sub>2</sub> es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial metilo;

15 R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

o una sal del mismo.

20 7. Un compuesto de la reivindicación 6, el cual tiene una estructura de la Fórmula VIA:

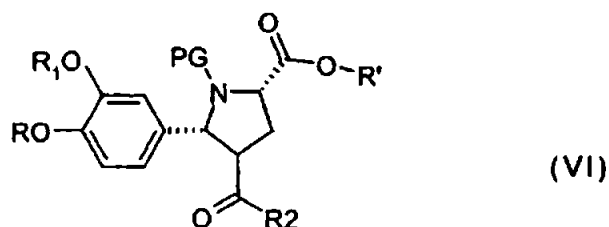


25 8. Un compuesto de la reivindicación 6, con el nombre de

etil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-2-carboxílico, o una sal del mismo.

9. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula VI:

5

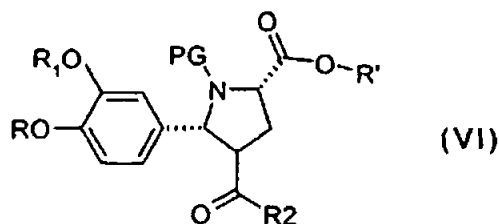


en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8, y PG es un grupo protector de amino, en especial uno que se pueda remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo, o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación introducir un grupo protector de amino sobre el nitrógeno de pirrolidina de un compuesto de la Fórmula IV como se define en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.

15

10. Un compuesto de la Fórmula VI:

20



en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

25

$R_1$  es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

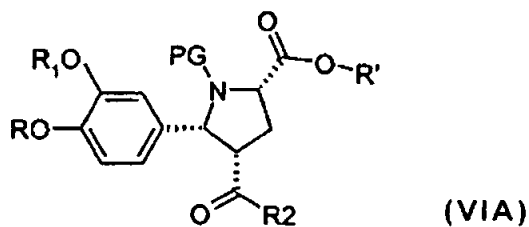
$R_2$  es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial metilo;

$R'$  es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

PG es un grupo protector de amino, en especial uno que se pueda remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo,

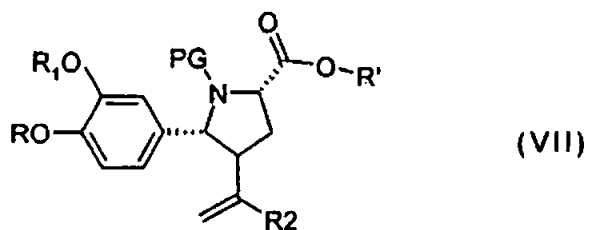
o una sal del mismo.

11. Un compuesto de la reivindicación 10, el cual tiene una estructura de la Fórmula VIA:



12. Un compuesto de la reivindicación 9, con el nombre de 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-acetil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

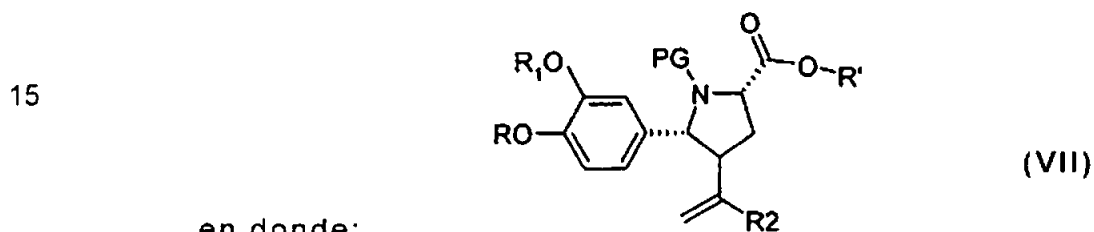
13. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula VII:



5            en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8, y PG es como se define en las reivindicaciones 9 a 12, o una sal del mismo, comprendiendo esta

10    fabricación la conversión del carbonilo de un compuesto de la Fórmula VI como se define en las reivindicaciones 10 a 12, hasta una olefina.

14.    Un compuesto de la Fórmula VII:



en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

20            R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

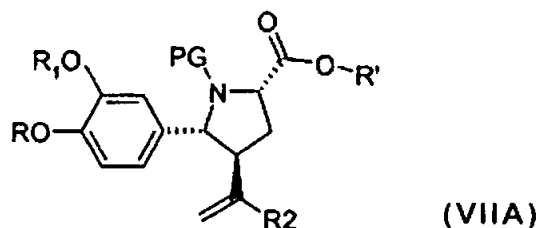
25            R<sub>2</sub> es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial metilo;

R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

5 PG es un grupo protector de amino, en especial uno que se pueda remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo,

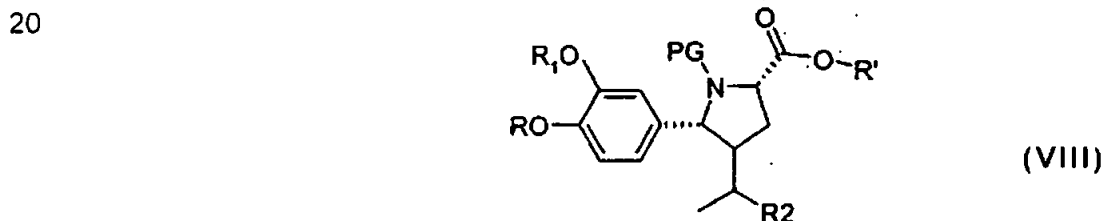
o una sal del mismo.

15 15. Un compuesto de la reivindicación 14, el cual tiene una estructura de la Fórmula VIIA:



15 16. Un compuesto de la reivindicación 14, con el nombre de 2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4R,5R)-4-isopropenil-5-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

17. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula VIII:

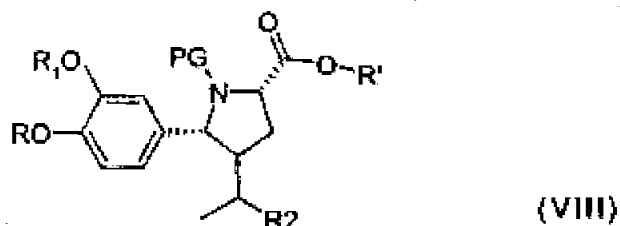


25 en donde R, R<sub>1</sub>, y R' son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es

como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8, y PG es PG como se define en las reivindicaciones 8 a 12, o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación la hidrogenación de la olefina de un compuesto de la

5 Fórmula VII como se define en las reivindicaciones 14 a 16.

18. Un compuesto de la Fórmula VIII:



en donde:

R es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, o alcoxi-alquilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial 3-metoxi-propilo;

R<sub>2</sub> es alquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, en especial metilo;

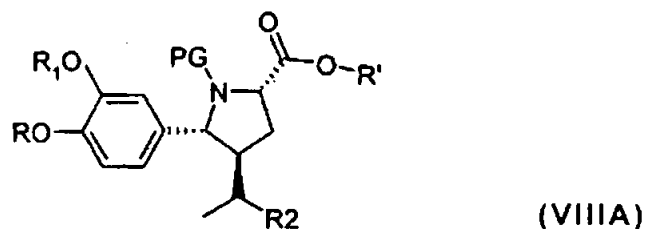
R' es alquilo o aralquilo, de preferencia alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo, más preferiblemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo, en especial etilo;

PG es un grupo protector de amino, en especial uno que se pueda remover mediante hidrólisis, por ejemplo alcoxilo inferior-

carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo,  
o una sal del mismo.

19. Un compuesto de la reivindicación 18, el cual tiene una estructura de la Fórmula VIIIA:

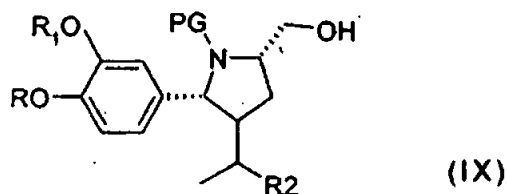
5



20. Un compuesto de la reivindicación 18, con el nombre de  
2-etil-éster de 1-terbutil-éster del ácido (2S,4S,5R)-4-isopropil-5-[4-  
metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

21. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula IX:

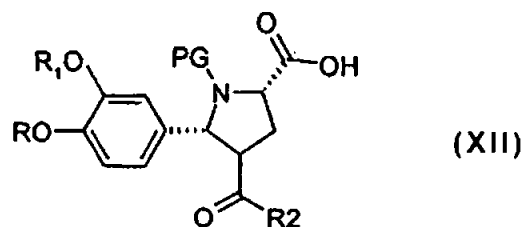
15



en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8, y PG es como se define en las reivindicaciones 9 a 12, o una sal del mismo, comprendiendo esta fabricación la reducción de la fracción de éster de un compuesto de la Fórmula VIII como se define en las reivindicaciones 18 a 20, hasta un alcohol.

22. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XII:

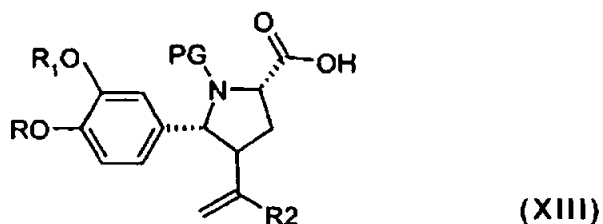
25



5                    en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8, y PG es como se define en las reivindicaciones 9 a 12, comprendiendo esta fabricación la hidrólisis de la fracción de éster de un compuesto

10 de la Fórmula VI como se define en las reivindicaciones 10 a 12, hasta obtener un ácido.

23. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XIII:

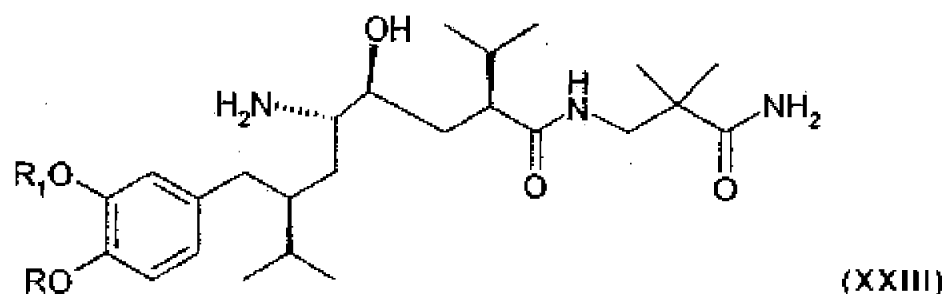


15                    en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, R<sub>2</sub> es como se define para un compuesto de la Fórmula IV en las reivindicaciones 5 a 8, y PG es como se define en las reivindicaciones 9 a 12, comprendiendo esta fabricación la hidrólisis de la fracción de éster de un compuesto

20 de la Fórmula VII como se define en las reivindicaciones 14 a 16, hasta obtener un ácido.

24. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la

25 Fórmula XXIII:



en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea individualmente o cualquier combinación:

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, 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,
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo,
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal del mismo,
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 17, o una sal del mismo, y
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 21, o una sal del mismo.

25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, el cual comprende los pasos de:

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, y/o

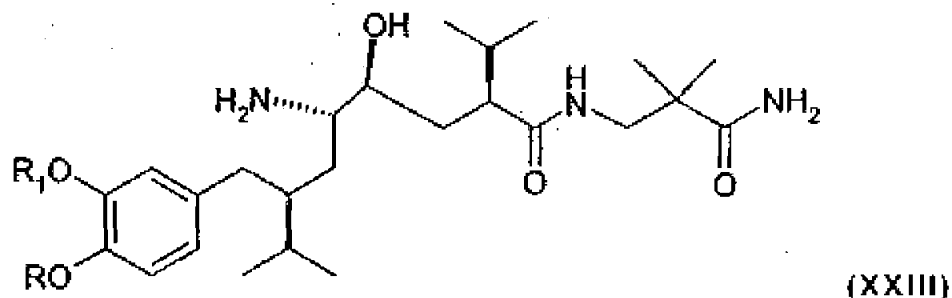
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo.

26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, el cual comprende los pasos de:

5 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, y/o

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal del mismo.

10 27. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XXIII:



15 en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea individualmente o en cualquier combinación:

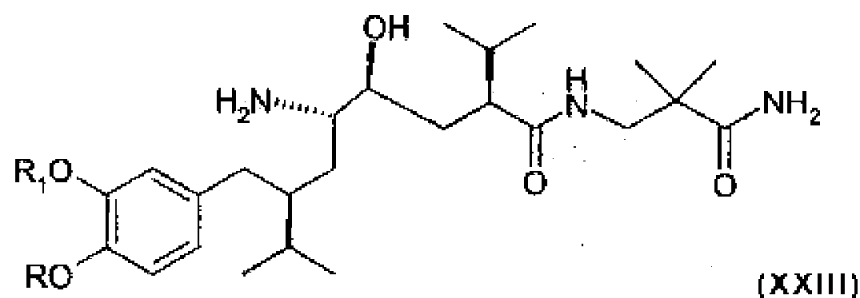
20 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo,

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo,

25 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, y

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula XII de acuerdo con la reivindicación 22, o una sal del mismo.

28. Un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula XXIII:



10 en donde R y R<sub>1</sub> son como se definen para un compuesto de la Fórmula III en las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea individualmente o en cualquier combinación:

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula III de acuerdo con la reivindicación 1, 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,

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula VI de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo,

20 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal del mismo, y

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula XIII de acuerdo con la reivindicación 23, o una sal del mismo.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009323

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/16 C07C251/24 C07C237/22

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)

C07C 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                               | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | MEYER, NINO ET AL.: "A short synthesis of polysubstituted pyrrolidines via .alpha.-(alkylidene-amino)nitriles" SYNLETT, no. 5, 2004, pages 787-790, XP002418056<br>scheme 4                                                                                                                                                                      | 1,2                   |
| X         | AYERBE, M. ET AL.: "Stereocontrolled synthesis of highly substituted proline esters via [3+2] cycloaddition between N-metalated azomethine ylides and nitroalkenes. Origins of the metal effect on the stereochemical outcome" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 63, 1988, pages 1795-1805, XP002418057<br>compound 16<br>page 1803, lines 7-18 | 1,2                   |
|           | -----<br>-/-<br>-----                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |



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.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 2007

Date of mailing of the international search report

19/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentaan 2  
NL - 2200 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

MATES VALDIVIELSO, J

246.

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | MEALY N E ET AL: "ALISKIREN FUMARATE ANTIHYPERTENSIVE"<br>DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES,<br>vol. 26, no. 12, 2001, pages 1139-1148,<br>XP009017211<br>ISSN: 0377-8282<br>pages 1139-46                                                                                                                        | 1-27                  |
| A         | -----<br>HANESSION, STEPHEN ET AL: "The Power of<br>Visual Imagery in Synthesis Planning.<br>Stereocontrolled Approaches to CGP-60536B,<br>a Potent Renin Inhibitor"<br>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 67(12),<br>4261-4274 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263,<br>2002, XP002418058<br>schemes 6, 7; figure 2<br>----- | 1-27                  |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031016-00000-0000

Fecha: 2008-03-28 17:20:11 Dep. 2020 NUECREACION  
Tps. 11 PATENTEYII Eve. 378 FASENACIONAL  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 246

SUPERINTENDENCIA

# REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [ ]

MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente.
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

FDO 13  
Firma Responsable

Fecha 28 MAR 8

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 380 52 20  
E-mail: [info@sid.gov.co](mailto:info@sid.gov.co)  
[www.sid.gov.co](http://www.sid.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
NOVARTIS AG

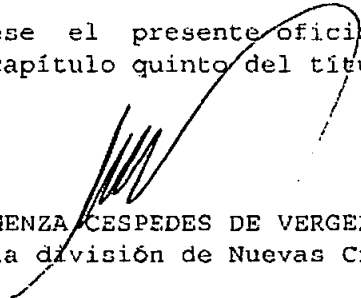
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 31016           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2006/009323 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 28/04/2008        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | - 5485            |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal c), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 25 ABR. 2008  
adpall