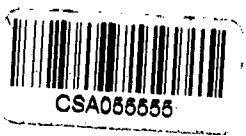


82



Organización y Digitalización CSA Ltda
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

09-107976

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: NUEVOS MÉTODOS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 01 Octubre de 2009

P2009/000166

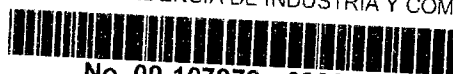
F. H. D., Gerente, Propiedad Industrial
03-11-2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOYER & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107976-00000-0000

Fecha: 2009-10-01 16:16:27

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 236

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000166

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: Gottfried SEDELMEIER

Dirección: Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/053891 Fecha Abril 1, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/119804 Fecha Octubre 9, 2008

6

Título (54) NUEVOS MÉTODOS

(Folios 241)

Clasificación Internacional (51) C07C 231/12, C07C 231/18, C07C 237/20, C07C
271/16, C07C 205/15, C07C 205/29, C07C 205/45, C07C 205/51, C07D 207/16, C07D

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Abril 3, 2007

(31) Número de
Solicitud

07105572.7

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha Octubre 1 de 2009

10

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. 08-066.177

☐

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.

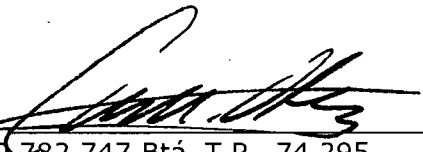
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107976- -00000-0000

Fecha: 2009-10-01 16:16:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236

NIT : 80017608, -

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 74,110
FECHA : OCTUBRE 1 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800063	30/09/2009	1,305,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 Ofi
JORGE E. SIERRA/
Licencia 376 - 1993

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
Licencia 376 - 1993

6

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. No. 8346


Traductor Ofi
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

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 Caron


Pascal Thurb

Attestation

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

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

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

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



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

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

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

* APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 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 *Government*

Certified 20. Aug. 2005

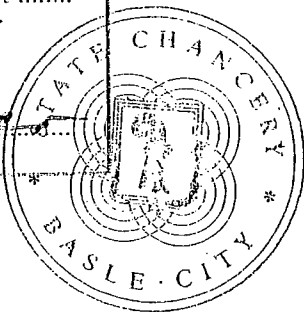
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *049/18'84*

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

Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 October 2008 (09.10.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/119804 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 231/12 (2006.01) C07C 205/51 (2006.01)
C07C 231/18 (2006.01) C07D 207/16 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01) C07D 207/26 (2006.01)
C07C 271/16 (2006.01) C07C 47/277 (2006.01)
C07C 205/15 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
C07C 205/29 (2006.01) C07F 7/18 (2006.01)
C07C 205/45 (2006.01)

(74) Agent: DIETEL, Anja; Novartis Pharma Ag, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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.

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/053891

(22) International Filing Date: 1 April 2008 (01.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07105572.7 3 April 2007 (03.04.2007) EP

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

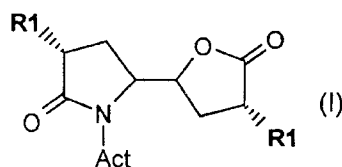
(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): SEDELMEIER, Gottfried [DE/DE]; Erlenweg 11, 79227 Schallstadt (DE).

Published:

— with international search report

(54) Title: NEW METHODS



(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 (I) or a salt thereof, wherein R1 as well as Act are as defined in the specification, and processes of manufacturing this compound as well as intermediates in this process.

WO 2008/119804 A1

New Methods

Field of the invention

The present invention relates to novel methods to prepare C-8 lactam lactone compounds. Moreover, the present invention relates to novel intermediates obtained and employed in these methods.

These C-8 lactam lactone compounds are more specifically 5-(5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl) pyrrolidin-2-one compounds according to formula (I) as shown below. Such compounds are key intermediates in the preparation of renin inhibitors, in particular 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryl-octanoyl amide derivatives, or pharmaceutically acceptable salts thereof. Therefore, the present invention is also directed to useful intermediates in the preparation of these renin inhibitors as well as methods for preparing these renin inhibitors and its intermediates.

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.

Such 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryl-octanoyl amide derivatives are any of those having renin inhibitory activity and, therefore, pharmaceutical utility and include, e.g., those disclosed in U.S. Patent No. 5,559,111. So far, various methods of preparing 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryl-octanoyl amide derivatives are described in the literature.

In EP-A-0678 503, δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanecarboxamides are described, in particular in the claims and Examples, which exhibit renin-inhibiting properties and could be used as antihypertensive agents in pharmaceutical preparations.

In WO 02/02508, a multistep manufacturing process to obtain δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanecarboxamides is described, in particular in the claims and Examples, in which the central intermediate is a 2,7-dialkyl-8-aryl-4-octenic acid or a 2,7-dialkyl-8-aryl-4-octenic acid ester. The double bond of this intermediate is simultaneously halogenated in the 4/5 position and hydroxylated in the 4- position *via* (under) halo-lactonisation conditions. The halolactone is converted to a hydroxy lactone and then the hydroxy group is converted to a leaving group, the leaving group is substituted with azide, the lactone amidated and then the azide is converted into the amine group.

Further processes for the preparation of intermediates to manufacture δ -amino- γ -hydroxy- ω -aryl-alkanecarboxamides are described in WO02/092828 pertaining to the preparation of 2-alkyl-5-halogenpent-4-ene carboxylic esters, in particular in the claims and Examples, WO 2001/009079 pertaining to the preparation of 2-alkyl-5-halogenpent-4-ene carboxylic acids, in particular in the claims and Examples, WO 02/08172 pertaining to the preparation of 2,7-dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryloctanoyl amides, in particular in the claims and Examples, WO 02/02500 pertaining to 2-alkyl-3-phenylpropionic acids, in particular in the claims and Examples, and WO02/024878 pertaining to 2-alkyl-3-phenylpropanols in particular in the claims and Examples,.

In EP-A-1215201 an alternative route to obtain δ -amino- γ -hydroxy- ω - aryl-alkanecarboxamides is disclosed, in particular in the claims and Examples. In WO2006/131304 yet an alternative route route to obtain δ -amino- γ -hydroxy- ω - aryl-alkanecarboxamides is disclosed using a pyrrolidine intermediate, in particular in the claims and Examples.

The use of C-8 lactam lactone compounds and more specifically 5-(5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl) pyrrolidin-2-one compounds according to formula (I) as shown below, has been first described in WO2007/045420, in particular in the claims and Examples. The C-8 lactam lactone compounds are prepared using auxiliaries, such as the Evans auxiliary and azide chemistry to introduce the nitrogen atom.

Although the existing processes may lead to the desired renin inhibitors, in particular the 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryl-octanoyl amide derivatives, there exists a need to provide an alternative synthetic route to these 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryl-octanoyl amide derivatives to ensure its manufacture in a simple and efficient manner.

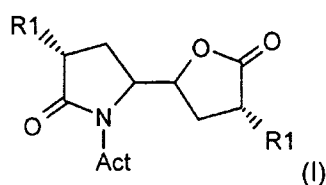
Summary of the invention

Surprisingly, it has now been found that C-8 lactam lactone compounds, in particular, a 5-(5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl) pyrrolidin-2-one, and thus, renin inhibitors, in particular 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryl-octanoyl amide derivatives, are obtainable in high diastereomeric and enantiomeric purity and in an economic manner using a novel approach by utilizing organocatalytic Michael and Henry reactions. In particular it was found that by using theses approaches, chiral intermediates can be prepared in a simple manner with the possibility to conduct the steps in a one-pot fashion or in a continuous flow manner, and at the same time avoiding stoichiometric amounts of chirality-inducing agents, as well as to use inexpensive starting materials. In addition no dangerous azide chemistry is necessary to introduce the nitrogen atom. The important intermediates of these approaches bear unprotected or protected hydroxyl functions which makes the processes much less sensitive to racemization or epimerization during e.g. base promoted reactions. Overall the present invention, thus, simplifies the method of preparing such C-8 lactam lactone compounds and consequently, renin inhibitors, in particular 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialkyl-4-hydroxy-5-amino-8-aryl-octanoyl amide derivatives. As an additional advantage, at least

parts of the synthetic route can be performed in a continuous flow manner, thus, rendering the process attractive for commercial applications.

Detailed description of the invention

The present invention provides methods to obtain a C-8 lactam lactone compound of formula (I)



wherein

each R^1 is independently of one another hydrogen; C_{1-7} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl or benzyl, in particular both R^1 are branched C_{3-6} alkyl such as isopropyl; and

Act is an activating group selected from an amino protecting group, in particular one that together with N forms a carbamate; or a salt thereof;

using as the key steps organocatalytic Michael and Henry reactions.

In a preferred embodiment, both R^1 are C_{1-7} alkyl, preferably C_{2-6} alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl, or n-butyl; C_{3-8} cycloalkyl such as cyclohexyl; or benzyl. Most preferably both R^1 are C_{1-7} alkyl, in particular branched C_{3-6} alkyl, such as isopropyl. In another embodiment, one or both of the R^1 are hydrogen.

In a preferred embodiment, Act is an N-protecting group, for example, an amino protecting group which is conventionally used in peptide chemistry (cf.: "Protective groups in Organic Synthesis", 5th. Ed. T. W. Greene & P. G. M. Wuts, in particular in the relevant chapters thereof, especially in the chemistry of protecting pyrrolidines. In the following the terminology "Act" is maintained throughout the synthesis sequence for sake of consistency. It is appreciated that "Act" serves as an activating group when present on the lactam nitrogen and that after lactam opening the Act group is a protecting group.

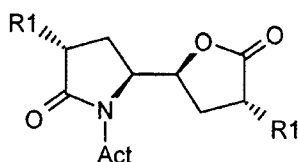
Preferred protecting groups comprise, for example, (i) C_1 - C_4 -alkyl that is mono-, di- or trisubstituted by phenyl, such as benzyl, (or) benzhydryl or trityl, wherein the phenyl ring is



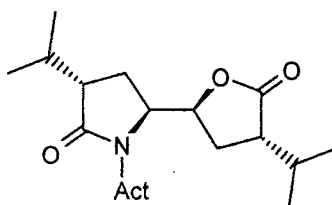
unsubstituted or substituted by one or more, e.g. two or three, residues e.g. those selected from the group consisting of C₁-C₇-alkyl, hydroxy, C₁-C₇-alkoxy, C₂-C₈-alkanoyl-oxy, halogen, nitro, cyano, and CF₃; phenyl-C₁-C₂-alkoxycarbonyl; and allyl or cinnamyl. Especially preferred are benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymethyl (BOM), pivaloyl-oxy-methyl (POM), trichloroethoxycarbonyl (Troc), 1-adamantyloxycarbonxyl (Adoc), but can also be benzyl, cumyl, benzhydryl, trityl, allyl, C₁₋₁₀ alkenyloxy carbonyl, such as alloc (allyloxycarbonyl). The protecting group can also be silyl, like trialkylsilyl, especially trimethylsilyl, tert.-butyl-dimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, trimethylsilyloxymethyl (SEM), and can also be substituted sulfonyl or substituted sulfenyl.

Examples for Act include C₁₋₁₀ alkenyloxy carbonyl, C₆₋₁₀aryl-C₁₋₆alkyl, and C₁₋₆alkyl-carbonyl, C₆₋₁₀aryl-carbonyl, C₁₋₆alkoxy-carbonyl, and C₆₋₁₀aryl-C₁₋₆alkoxycarbonyl. In a preferred embodiment, Act is C₆₋₁₀aryl-C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxy-carbonyl, allyloxycarbonyl or C₆₋₁₀aryl-C₁₋₆alkyl such as benzyl, t-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl. In a preferred embodiment, Act is t-butoxy- or benzyloxycarbonyl.

Preferably, the compound according to the formula (I) has the following stereochemistry:



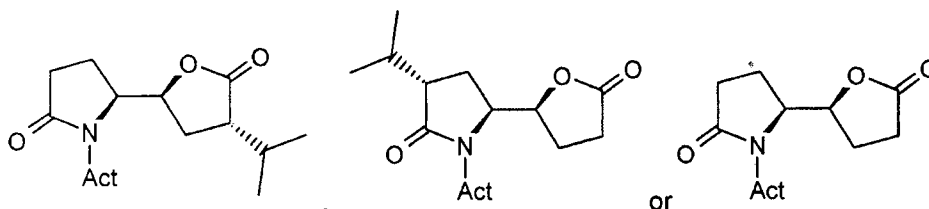
Most preferably, the compound of formula (I) has the following structure:



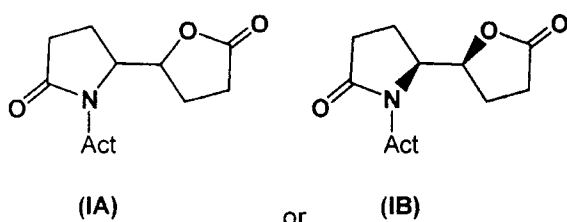
A compound of the formula (I) may be used, inter alia, for the synthesis of pharmaceutically active substances, preferably renin inhibitors such as aliskiren, especially as described in WO2007/045420, in particular in the claims and Examples.

Alternatively, the compound of formula (I) has preferably one of the following structures:

6

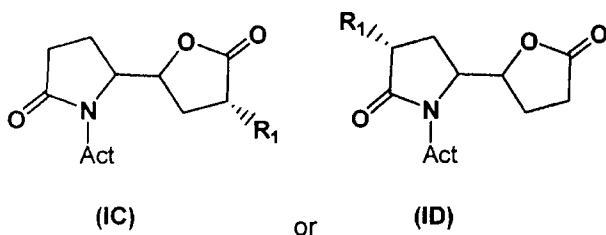


In one embodiment, methods to obtain a C-8 lactam lactone compound of formula (I) provide compounds having one of the following structures:



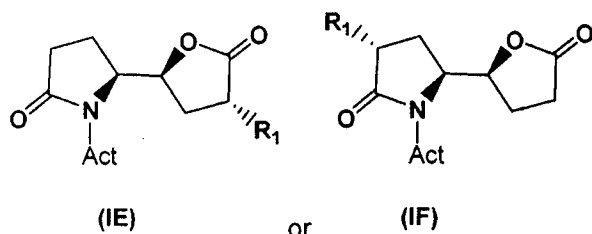
wherein Act is an activating group selected from an amino protecting group, in particular one that together with N forms a carbamate.

In another embodiment, methods to obtain a C-8 lactam lactone compound of formula (I) provide compounds having one of the following structures:



wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl and Act is an activating group selected from an amino protecting group, in particular one that together with N forms a carbamate.

In still another embodiment, methods to obtain a C-8 lactam lactone compound of formula (I) provide compounds having one of the following structures:



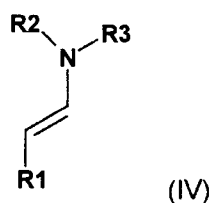
wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl and Act is an activating group selected from an amino protecting group, in particular one that together with N forms a carbamate.

These compounds (IA, IB, IC, ID, IE and IF) are also embodiments of the present invention. They can be transformed to the above dialkyl substituted lactam-lactone by alkylation procedures well known in the art, e.g. in D.H. Rich and B.E. Haug, *Organic Letters*, 4783 (2004), and the references cited therein, wherein the alkylation of the lactone ring is described (in particular see compounds 4 and 3 in Scheme 3), and e.g. in WO2006/024501, wherein the alkylation procedures for lactam rings are disclosed (in particular see compounds (II) and (III) in Scheme 1).

The present inventors have found convenient methods of preparing the key intermediate of the formula (I) as will be described in detail below. Any of the reaction steps either alone or in a suitable combination may be employed to yield the compound of the formula (I).

Moreover, any of the following reaction steps either alone or in a suitable combination may be employed in the synthesis of a renin inhibitor, such as aliskiren.

Thus, in one aspect, the present invention relates to a method for preparing a compound of (IV),



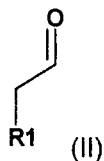
wherein

96

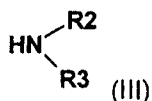
R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl or C₃₋₈cycloalkyl;

R2 and R3 together with N form a chiral amine moiety;

or a salt thereof said process comprising subjecting a compound of formula (II)



wherein R1 is as defined for a compound of formula (IV), or a salt thereof, to a chiral amine of formula (III)

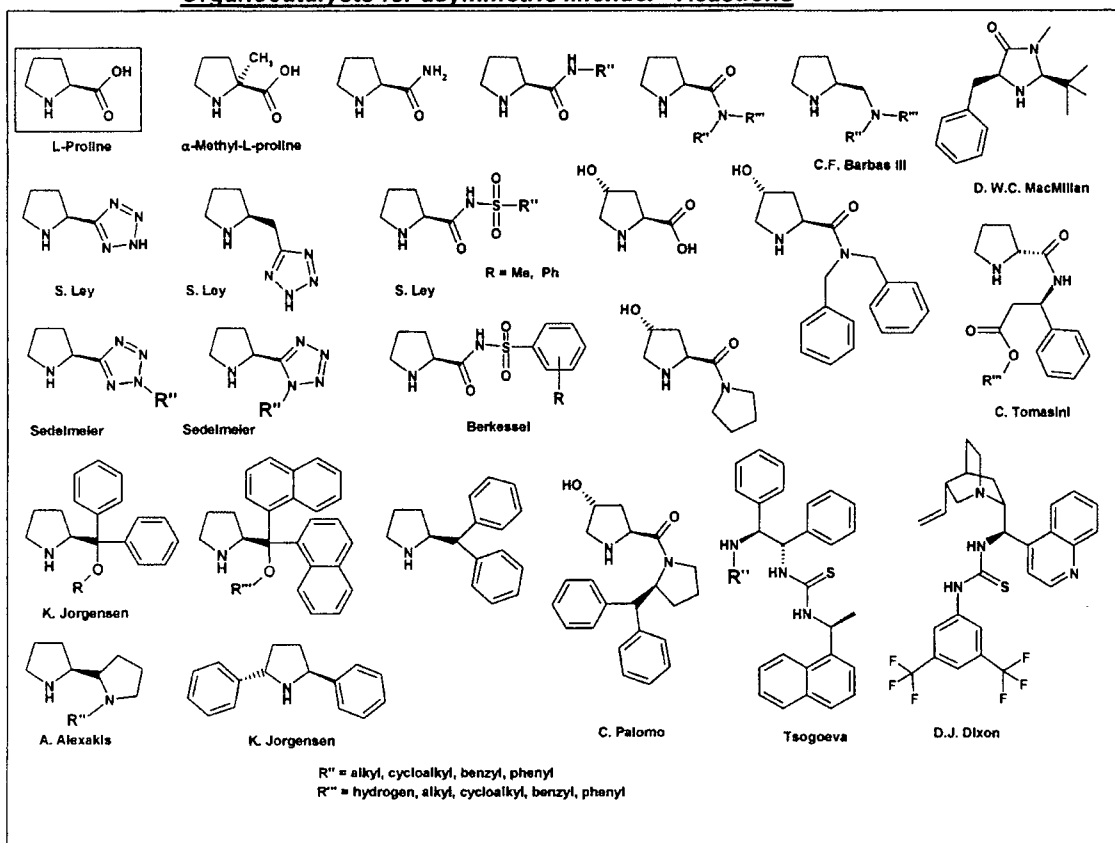


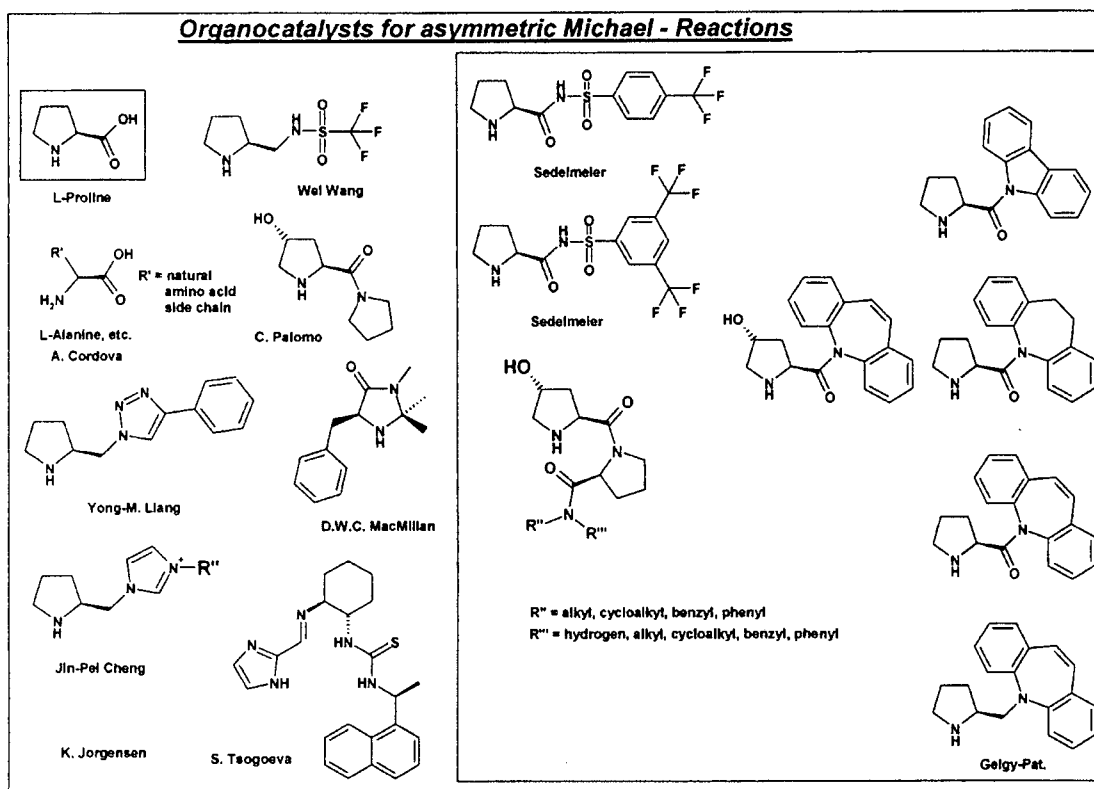
wherein R2 and R3 are as defined for a compound of formula (IV), or a salt thereof, to form the enamine moiety. This process step as such, also forms an embodiment of the invention.

Preferred embodiments for R¹ can be taken from the definitions for compounds of formula (I). Thus, most preferably, the compound of formula (II) is isovaleryl aldehyde.

Preferably, the amine of formula (III) is a chiral amine, in particular a pyrrolidine derived catalyst suitable for asymmetric Michael addition reactions. Examples of such catalysts include those exemplified in the sketches below.

19

Organocatalysts for asymmetric Michael - Reactions

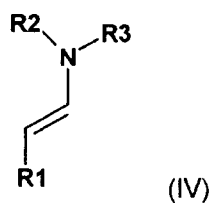


These catalysts can be prepared or obtained according to or in analogy to the literature references given below for the organocatalytic nitro-Michael addition including the references cited therein.

For the enamine formation, reference can be made to general methods well known to the person skilled in the art. In particular, the procedures outlined in the reviews and textbook shown below can be adopted:

- 1.) P.W. Hickmott, Tetrahedron, 38, 1975-2050
- 2.) P.W. Hickmott, Tetrahedron, 38, 3363-3446
- 3.) Organikum, 20th ed., Wiley VCH, p. 431.

Thus, a compound of the formula (IV)



91

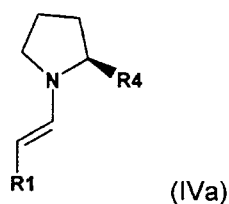
wherein

R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, such as C₂₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, in particular C₁₋₇alkyl, such as C₂₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl;

R2 and R3 together with N form a chiral amine moiety;

or a salt thereof, is a valuable intermediate of the process of preparing renin inhibitors such as aliskiren, in an efficient manner. Therefore such compounds also form an embodiment of the invention.

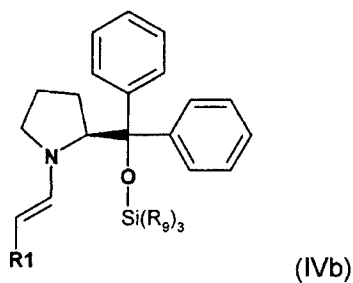
The definitions for R1, R2 and R3, including the preferred ones, are as defined for compounds of formulae (I) and (III), respectively. Thus, R1 is preferably isopropyl. Preferably the compound of formula (IV) has a structure according to formula (IVa),



wherein

R4 is carboxy, amido, N(mono- or di- unsubstituted or substituted C₂₋₇alkyl) amido, unsubstituted or substituted C₁₋₇alkyl or tetrazolyl; or a salt thereof.

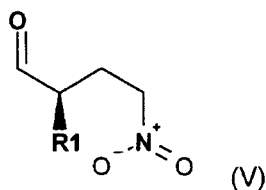
Particularly, it is preferred that the compound of formula (IV) has a structure according to (IVb)



wherein R9 is independently of one another C₁₋₄alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl or tert-butyl, or phenyl, preferred is that at least one of the R9 is larger than methyl, such as tert-butyl.

The enamine of formula (IV) can be isolated or formed in situ and be directly reacted on in the organocatalytic nitro-Michael addition reaction. Preferably, the enamine is formed in situ without isolation.

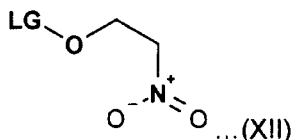
Thus, the present invention also relates as a further step or as an individual to a process for preparing a compound of formula (V),



wherein R1 is as defined for a compound of formula (I), or a salt thereof, said process comprising an organocatalytic nitro-Michael addition reaction of nitroethylene or a precursor thereof with a compound of formula (IV) as defined above. Preferably, this reaction takes place by directly reacting the compounds of formulae (II) and (III) as defined above with the nitroethylene or the precursor thereof without isolating the enamine of formula (IV).

The definitions for R1, R2 and R3, including the preferred ones, are as defined for compounds of formulae (I) and (III), respectively.

It is preferred that the nitroethylene is prepared in situ so that a precursor of nitroethylene is added in the organocatalytic nitro-Michael addition reaction. Typically, the precursor of nitroethylene has a structure of formula (XII)



wherein -O-LG is a leaving group that is eliminated under the reaction conditions to reveal the nitroethylene. Typical examples for LG are C₁₋₇alkylcarbonyl, such as methylcarbonyl, arylcarbonyl, such as phenylcarbonyl, phthaloyl, or C₁₋₇alkyl- or arylsulfonyl, such as methansulfonyl and toluolsulfonyl. The precursor is particularly preferably 2-nitroethyl benzoate. The precursors of formula (XII) can be prepared as known in the art, e.g. by esterification of the respective acid or acid chloride with 2-nitroethanol. Procedures are described e.g. in 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 particular in the relevant chapters thereof.

Methods of eliminating –O-LG depend on the exact nature of the LG and are also well documented in the art, e.g. in the references mentioned above. For example, if LG is C₁-alkylcarbonyl or arylcarbonyl, then it is appropriate to conduct the the organocatalytic nitro-ethylene Michael addition reaction under conditions that eliminate the ester moiety, such as basic conditions, using in particular mild bases such as organic bases, in particular N-containing bases such as N-methyl morpholine or N-ethyl morpholine.

The nitroethylene and the chiral enamine of Formula (IV) react with each other in a stereoselective manner which is driven either by "steric shielding" or by "electronic shielding" due to the chirality of the enamine. The stereochemical outcome of the reaction depends on the chirality of the chiral amine of formula (III), the organo catalyst, (R) or (S) and the corresponding "steric- or electronic shielding".

The reaction conditions for the organocatalytic nitro-Michael addition reaction are well documented in the literature and conditions and catalysts as outlined in the following literature procedures can be adopted:

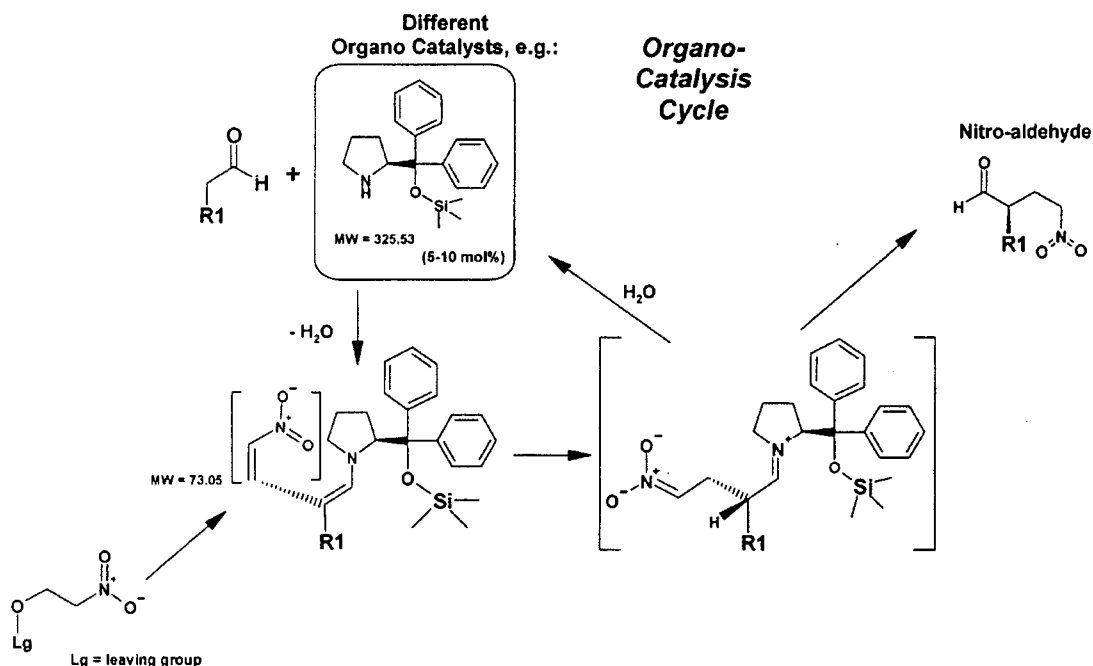
Some literature for organocatalytic nitro-Michael additions:

- 1.) A. Alexakis et al., Org. Lett. Vol. 8 (12) 2559 (2006)
- 2.) S. Ley et al., Synlett, 611 (4), 2005)
- 3.) S. Ley et al., Org. Biomol. Chem., 3, 84 (2005)
- 4.) D. Enders et al., Nature, Vol. 441, 861 (2006) and lit. cit.
- 5.) Y. Hayashi et al., Angew. Chem., Int. Ed. 44, 4212 (2005)
- 6.) C. F. Barbas et al., J.A.C.S., 128, 4966 (2006)
- 7.) C. Palomo et al., Angew. Chem., Int. Ed., 45, 5984 (2006)
- 8.) S. B. Tsogoeva et al., Eur. J. Org. Chem., 4995 (2005)
- 9.) S. B. Tsogoeva et al., Chem. Commun., 1451 (2006)
- 10.) A. Alexakis et al., Adv. Synth. Catal., 346, 1147 (2004)
- 11.) J. P. Cheng et al., Angew. Chem., Int. Ed., 45, 3093 (2006)
- 12.) N.N. Joshi et al., ARKIVOC, (2002), 167 – 196; review: enantiosel. Michael addition

13.) M. Gaunt et al., Drug Discov. Today, 12, 8-27 (2007); new organocatalysis review

14.) R. J. Flintoft et al., THL, 40, 4485 (1999); Addition of nitroethylene to ester Li-enolates

When forming the compound of formula (V), it is possible that the chiral amine of formula (III) is recycled and can be used again in the reaction with the aldehyde of formula (II). This makes the manufacturing method very economic in that the catalyst can be used in a catalytic amount in contrast to a stoichiometric amount as in the case of using chiral auxiliaries. A preferred amount of the catalyst ranges from 0.5 to 20 mol%, such as 1 to 15 mol%, in particular 5 to 10 mol%. The organocatalysis cycle is illustrated in Scheme 1.

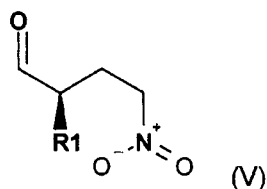


Scheme 1: Organocatalysis cycle with specific catalyst as an example

As a particular advantage of this approach, the above reaction cycle can be conducted with an appropriate organo catalyst in a continuous flow manner. With such a continuous flow mode it is possible to scale up the process in an economic fashion. For further detail concerning a continuous flow reaction, reference is made e.g. to Baxendale and Ley, Chem. Comm., 4835 (2006) and the literature cited therein.

Thus, a compound of the formula (V)

95



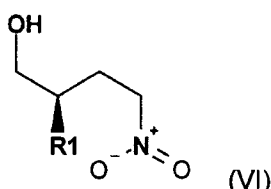
wherein

R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, such as C₂₋₇alkyl, C₃₋₆cycloalkyl or benzyl, in particular C₁₋₇alkyl, such as C₂₋₇alkyl, C₃₋₆cycloalkyl or benzyl;

or a salt thereof, is a valuable intermediate of the process of preparing renin inhibitors such as aliskiren, in an efficient manner. Therefore such compounds also form an embodiment of the invention.

The definition for R1, including the preferred ones, are as defined for compounds of formula (I). Thus, R1 is preferably isopropyl.

In a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as an individual synthesis the process for preparing a compound of formula (VI),



wherein R1 is as defined for a compound of formula (I), or a salt thereof, said process comprising the reduction of the aldehyde carbonyl functionality of the compound of formula (V).

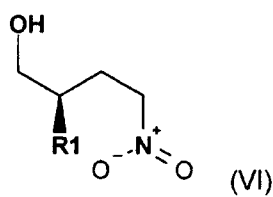
The reduction to an alcohol is well known to a person skilled in the art and is described e.g. in *Methoden der organischen Chemie* (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4th edition, Volume IV/c, Reduction I & II. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in particular in the relevant chapters thereof. The reduction typically takes place in the presence of a suitable reducing agent selected from LSelectride, Lithium trialkoxyaluminium hydrides, for example, lithium tri-tert-butyloxy aluminium hydride, lithium triethylborohydride, tetraalkylammoniumborohydrides and NaBH₄ or by addition of a Lewis acid like CeCl₃ to the NaBH₄. A preferred example of the reagent is NaBH₄ due to its selectivity. The reduction

96

takes place preferably in an inert solvent, more preferably in tetrahydrofuran or toluene or in mixtures of THF/water or ethanol/water. 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 10 to 80° C, more preferably 15 to 40 ° C, such as 20 – 25 ° C, for 1 min to 3 h, preferably 10 min to 2 h, most preferably 20 min to 2 h.

If the reaction is carried out following the conversion to a compound of formula (V), it is possible and preferred that the compound of formula (V) is reduced without isolating it. It is therefore an option to perform the reduction step, preferably together with the aforementioned organocatalytic nitro-Michael addition reaction, in a continuous flow manner. In such a case the reduction is preferably carried out under continuous flow catalytic conditions. For further detail see the literature cited above in connection with the continuous flow reaction.

Thus, a compound of the formula (VI)



wherein

R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, such as C₂₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, in particular C₁₋₇alkyl, such as C₂₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl;

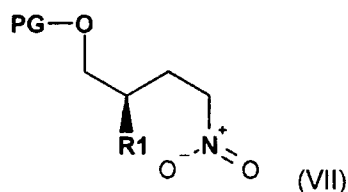
or a salt thereof, is a valuable intermediate of the process of preparing renin inhibitors such as aliskiren, in an efficient manner. Therefore such compounds also form an embodiment of the invention.

The definition for R1, including the preferred ones, are as defined for compounds of formula (I). Thus, R1 is preferably isopropyl.

The nitroalcohol of formula (VI) is one of the possible starting materials for the nitro-aldol (Henry) reaction which will be described later. The other reagent, the aldehyde of formula (VIII) as described below, can be prepared as shown below or as described in the examples.

If using a compound of formula (VI) as the starting material for the aldehyde, it can be the same compound of formula (VI) (same R1) as the reagent for the nitro-aldol reaction, or different compounds of formula (VI) can be used for the preparation of the aldehyde on the one hand and as the starting material for the nitro-aldol reaction on the other hand.

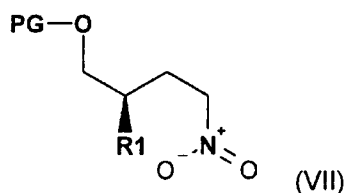
In a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as an individual synthesis process for preparing a compound of formula (VII)



wherein R1 is as defined for a compound of formula (I) and PG is a hydroxyl protecting group, or a salt thereof, said process comprising an protecting the hydroxyl functionality of the compound of formula (VI) as defined above with a protecting group.

Typical procedures to protect the hydroxyl functionality can be taken from the literature references cited in the section "General process conditions" below in connection with protecting groups. Preferably, PG is a benzyl group since this group can be removed selectively and conveniently by hydrogenation. Other preferred examples of protecting groups are e.g., p-methoxybenzyl, o,m,p-pyridylmethyl and silyl protecting groups as mentioned in the references cited in the section "General process conditions" below, in particular TMS, TES, TIPS and TBDMS.

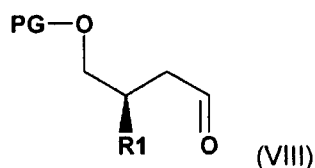
Thus, a compound of the formula (VII)



wherein R1 is as defined for a compound of formula (I) and PG is a hydroxyl protecting group, or a salt thereof, is a valuable intermediate of the process of preparing renin inhibitors such as aliskiren, in an efficient manner. Therefore such compounds also form an embodiment of the invention.

The definitions for R1 and PG, including the preferred ones, are as defined for compounds of formulae (I) and as described above, respectively. Thus, R1 is preferably isopropyl. PG is preferably benzyl.

In a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as an individual synthesis the process for preparing a compound of formula (VIII),

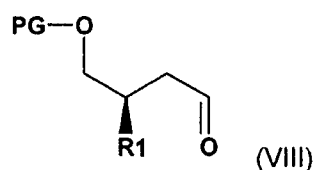


wherein R1 is as defined for a compound of formula (I) and PG is as defined for a compound of formula (VII), or a salt thereof, said process comprising a Nef reaction of the compound of formula (VII) as defined above to convert the nitro functionality to an aldehyde functionality.

The reaction conditions for the Nef reaction are well documented in the literature and conditions as outlined in the following literature procedures can be adopted:

- a) P. Ceccherelli, et al., *Synth. Commun.* 28, 3054 (1998)
- b) G. Kabalka, et al., *Synth. Commun.* 22, 2587 (1992)
- c) F. Urpi, et al., *THL*, 31, 7499 (1990)
- d) H. Chikashita et al., *Synth. Commun.*, 17, 677 (1987)
- e) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron*, 60, 1017 (2004), review

Thus, a compound of the formula (VIII)



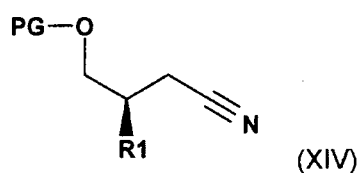
wherein R1 is as defined for a compound of formula (I) and PG is a hydroxyl protecting group, or a salt thereof, is a valuable intermediate of the process of preparing renin inhibitors such as aliskiren, in an efficient manner. Therefore such compounds also form an embodiment of the invention.

5d

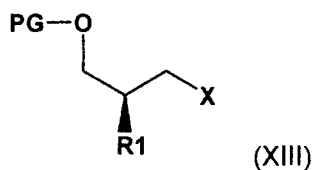
The definitions for R1 and PG, including the preferred ones, are as defined for compounds of formulae (I) and as described above, respectively. Thus, R1 is preferably isopropyl. PG is preferably benzyl.

Alternatively, the compound of formula (VIII) can be prepared by using a chloride compound of formula (XIII) and reacting with cyanide to form the corresponding nitrile of formula (XIV) and reducing the nitrile to obtain the aldehyde of formula (VIII).

Thus, in a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as an individual synthesis the process for preparing a compound of formula (XIV),



wherein R1 is as defined for a compound of formula (I) and PG is as defined for a compound of formula (VII), or a salt thereof, said process comprising reacting a compound of formula (XIII)



wherein R1 is as defined for a compound of formula (I) and PG is as defined for a compound of formula (VII) and X is a halogen, or a salt thereof, with a source of CN⁻ to convert the chloride functionality to a nitrile functionality.

Compounds of formula (XIII) can be prepared following the procedures as disclosed e.g. in *Helv. Chim. Acta*, 86, (8) 2848 (2003).

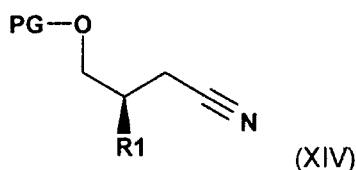
X is a halogen such as chlorine, bromine or iodine, preferably chlorine.

The substitution of a halogen to a nitrile is well known to a person skilled in the art and is described e.g. in *Organikum*, 20th ed, Wiley VCH, p. 245-247, and literature cited therein. The substitution typically takes place in the presence of a CN⁻ source selected from metal

30

cyanides, for example, NaCN, LiCN, KCN or $N(C_{1-7}\text{alkyl})_4\text{CN}$. A preferred example of the reagent is NaCN. The reaction takes place preferably in an inert solvent, more preferably in DMSO, DMF, NMP, glyme, diglyme or 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 10 to 120° C, more preferably 20 to 100 ° C, such as 50 – 90 ° C, for 1 h to 5 h, preferably 2 min to 3 h, most preferably 3 h.

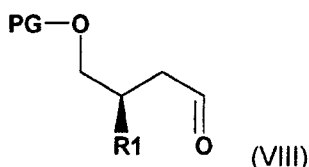
Thus, a compound of the formula (XIV)



wherein R1 is as defined for a compound of formula (I) and PG is a hydroxyl protecting group, or a salt thereof, is a valuable intermediate of the process of preparing renin inhibitors such as aliskiren, in an efficient manner. Therefore such compounds also form an embodiment of the invention.

The definitions for R1 and PG , including the preferred ones, are as defined for compounds of formulae (I) and as described above, respectively. Thus, R1 is preferably isopropyl. PG is preferably benzyl.

Moreover, in a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as an individual synthesis the process for preparing a compound of formula (VIII),



wherein R1 is as defined for a compound of formula (I) and PG is as defined for a compound of formula (VII), or a salt thereof, said process reduction of the nitrile functionality of a

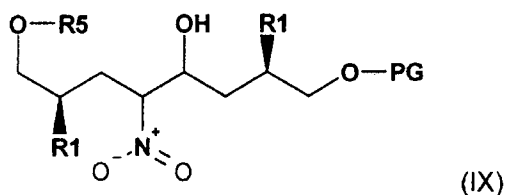
31

compound of formula (XIV) as defined above to convert the nitrile functionality to an aldehyde functionality.

The reduction of a nitrile to an aldehyde is well known to a person skilled in the art and is described e.g. in J.Organic Chemistry, 24, 627 (1959), J.Organic Chemistry, 46, 5250 (1981) and Tetrahedron Letters, 32, 4115 (1991). The reduction typically takes place in the presence of an H⁻ source selected from hydrides, for example, DIBAH. A preferred example of the reagent is DIBAH. The reaction takes place preferably in an inert solvent, more preferably in dichloromethane, hexane, heptane, cyclohexane toluene or tetrahydrofuran or mixtures of these. 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 -20 °C to reflux, preferably -10 to 50 °C, more preferably -5 to 30 °C, such as 0 °C, for 30 min to 5 h, preferably 1 min to 3 h, most preferably 2 h.

As mentioned before, the aldehyde of formula (VIII) is a starting material for the nitro-aldol reaction.

Thus, in a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as an individual synthesis the process for preparing a compound of formula (IX),



wherein both R1's are the same or different from each other and are as defined for a compound of formula (I), R5 is hydrogen or PG, and PG is as defined for a compound of formula (VII), whereby both PG's can be the same or different, or a salt thereof, said process comprising a nitro-aldol (Henry) reaction of the nitro compound of formula (VI) as defined above, when R5 is H, or the O-protected nitro compound of formula (VII) as defined above, when R5 is PG, together with the aldehyde of formula (VIII) as defined above.

Preferably the reagents are the aldehyde of formula (VIII) and the nitro compound of formula (VI) to obtain a compound of formula (IX) wherein R5 is H. Alternatively the reagents are the aldehyde of formula (VIII) and the O-protected nitro compound of formula (VII) to obtain a compound of formula (IX) wherein R5 is PG, whereby both PG's in the compound of formula (IX) are preferably the same so that they can be removed in a single step. Preferably PG is in this case benzyl.

Depending on the nature of the reagents of formulae (VI) or (VII) and (VIII) used, the R1's can be the same or different. Preferably, they are the same and as defined herein, e.g. they are both isopropyl.

The reaction conditions for the nitro-aldol (Henry) reaction are well documented in the literature and conditions and catalysts as outlined in the following literature procedures can be adopted:

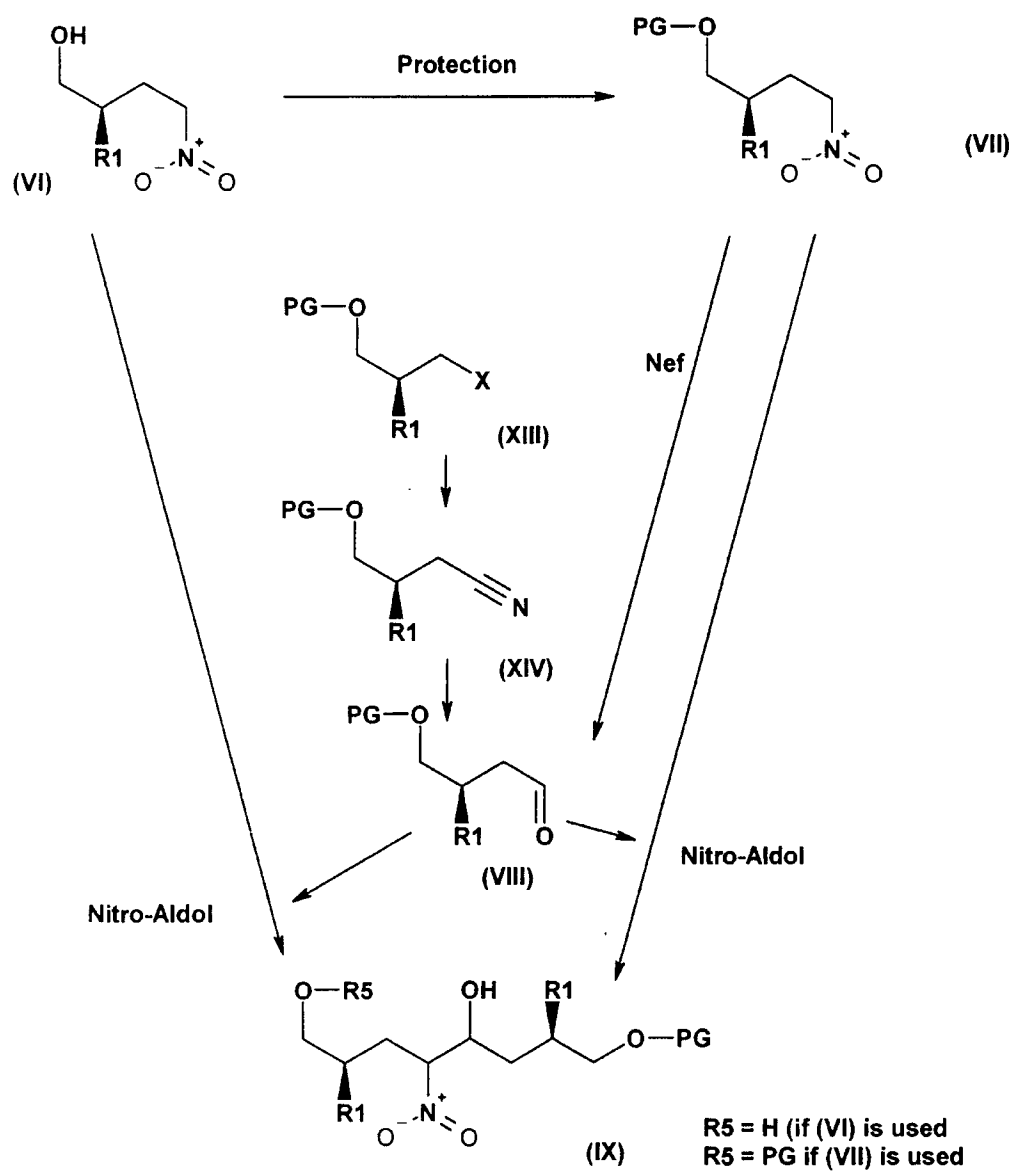
Some literature for metal catalytic & organocatalytic Nitro-Aldol reactions:

- 1.) F. A. Luzzio, Tetrahedron, 57, 915-945 (2001); general review
- 2.) N. C. Barua et al., Tetrahedron: Asym. 17, 3315 (2006); general review. asym. Henry
- 3.) K. Nagasawa et al., Adv. Synth. Catal., 347, 1643 (2005); organocatalytic
- 4.) H. Hiemstra et al., Ang. Chem., Int. Ed., 45, 929 (2006); organocatalytic
- 5.) Y. Takemoto et al., Chem. Eur. J., 12, 466 (2006); organocatal. Aza-Henry
- 6.) H. Maheswara et al., Chem. Commun., 4066 (2006); Cu-II-sparteine catalyst
- 7.) K. Nagasawa et al., Eur. J. Org. Chem., 2894 (2006); organocatalytic (high syn)
- 8.) M. Shibasaki et al., Chem. Rev., 102, 2187-2209 (2002); La-Li-BINOL- catalyst
- 9.) B. Trost et al., Org. Lett., 4, 2621 (2002); Zn - Ligand catalyst
- 10.) D. Evans et al., J.A.C.S., 125, 12692 (2003); Cu-BOX-Ligand catalyst
- 11.) C. Palomo et al., Angew. Chem., 117, 3949 (2005); Zn-NME-Ligand catalyst

For the enantioselective and diastereoselective nitro-aldol reaction of a compound of formula (VI) or (VII) with a compound of formula (VIII), different catalysts can be used, either organocatalysts or chiral metal ligand complexes, e.g. Shibasaki system, Evans system or Trost system [see cited literature in references 1.), 2.) and 5.)]. As a preferred catalyst the Shibasaki system (see reference 8) or the Nagasawa system (see reference 7) can be

employed using literature procedures. In one embodiment, the organocatalyst is a chiral amine, for example sparteine.

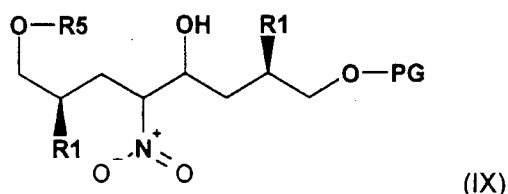
The routes to the nitro-aldol reaction can be summarized below in Scheme 2:



Scheme 2: Overview of routes to nitro-aldol reaction

Thus, a compound of the formula (IX)

34



wherein

both R1's are the same or different from each other and are hydrogen, C₁₋₇alkyl, such as C₂₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, in particular C₁₋₇alkyl, such as C₂₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl;

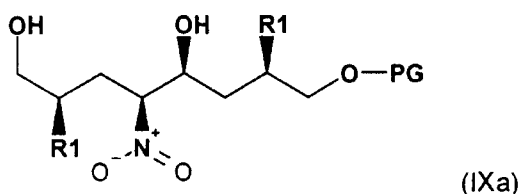
R5 is hydrogen or PG;

PG is a hydroxyl protecting group and whereby both PG's can be the same or different;

or a salt thereof, is a valuable intermediate of the process of preparing renin inhibitors such as aliskiren, in an efficient manner. Therefore such compounds also form an embodiment of the invention.

The definitions for R1 and PG, including the preferred ones, are as defined for compounds of formulae (I) and as described above, respectively. Thus, R1 is preferably isopropyl. PG is preferably benzyl. It is also preferred that both R1's are the same. It is also preferred that if both PG's are present they are the same. Most preferably, R5 is hydrogen.

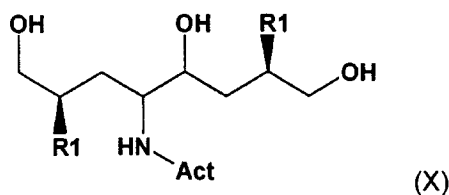
The compounds of formula (IX) have preferably the structure of formula (IXa)



wherein the definitions for R1 and PG, including the preferred ones, are as defined herein.

The stereo selectivity at the hydroxyl function can be controlled by using the appropriate catalyst as described in the above literature references.

In a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as an individual synthesis the process for preparing a compound of formula (X),



wherein both R1's are the same or different from each other and are as defined for a compound of formula (I), and Act is an activating group selected from an amino protecting group, in particular one that together with N forms a carbamate, or a salt thereof, said process comprising hydrogenation of the nitro functionality of the compound of formula (IX).

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, Pd(OH)₂ (Perlman's catalyst), nickel boride, platinum metal or platinum metal oxide, rhodium, ruthenium and zinc oxide, more preferably Raney nickel, palladium/C, platinum metal or platinum metal oxide, most preferably palladium/C or Raney nickel. 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. Also suitable are protic solvents, such as alcohol, e.g. ethanol or methanol, or ethyl acetate. These solvents may be used in the presence of water. 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 60° C, such as 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 to 3 h or 6 to 12 h.

It is preferred from an economic standpoint to use as few steps as possible in the reaction sequence. Therefore, it is preferred that the removal of the protecting group(s) PG is conducted concomitantly. This can be achieved if the protecting group(s) PG are selected from e.g. benzyl groups. Alternatively, the protecting group(s) PG can be removed as a separate step by methods well known in the art and as described herein, in particular the literature references cited in the section "General process conditions" below in connection with protecting groups, to reveal the hydroxyl functionality.

3b

Again, it is preferred from an economic standpoint to use as few steps as possible in the reaction sequence. Therefore, it is preferred that the introduction of the activating group Act is conducted concomitantly. This can be achieved by using the reagent, e.g. as a solvent or co-solvent, in the hydrogenation reaction. This is particularly appropriate if Act is an alkoxy carbonyl group so as to form, together with N, a carbamate, where the corresponding alkoxy carbonyl anhydride, e.g. BOC anhydride, can be present in the hydrogenation reaction either stoichiometrically or in excess. Reaction conditions can be the same as described below.

Alternatively, the group Act can be introduced in a separate step by methods well known in the art and as described herein, in particular the literature references cited in the section "General process conditions" below in connection with protecting groups, to protect the amine functionality. For example 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 in the relevant chapters thereof.

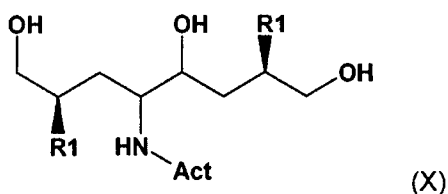
In particular when Act is an alkoxy carbonyl group so as to form, together with N, a carbamate, the reaction is preferably conducted under basic conditions. The base can be used stoichiometrically or catalytically. Suitable bases include organic or inorganic bases, preferably organic bases, more preferably a nitrogen base, yet more preferably a tertiary nitrogen base. Examples of the tertiary nitrogen base include triethylamine, diisopropylethylamine, DBU, TMEDA and trimethylamine. DMAP can be used as a catalyst. The reaction can be conducted in any suitable solvent, preferably a polar solvent such as an ethyl acetate or isopropyl acetate, an ether, such as THF or TBME, an alcohol, such as methanol, ethanol or isopropanol, or a halogenated solvent, more preferably THF, methylene chloride or isopropyl 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 60° C, more preferably 15 -50 ° C, such as 20 – 45 ° C, for 10 min to 36 h, preferably 3 h to 24 h, most preferably 6 h to 24 h, such as 12 - 17 h.

Most preferably, the compound of formula (X) is obtained in a one-pot synthesis from a compound of formula (IX) using hydrogenation in the presence of (Act)₂O, such as (Boc)₂O.

Thus, a compound of the formula (X)



wherein

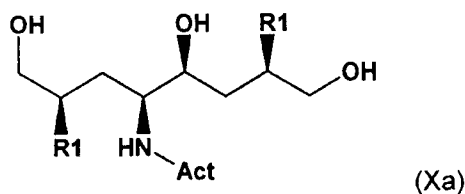
both R1's are the same or different from each other and are hydrogen, C₁₋₇alkyl, such as C₂₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, in particular C₁₋₇alkyl, such as C₂₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl; and

Act is an activating group selected from an amino protecting group, in particular one that together with N forms a carbamate;

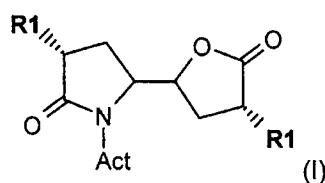
or a salt thereof, is a valuable intermediate of the process of preparing renin inhibitors such as aliskiren, in an efficient manner. Therefore such compounds also form an embodiment of the invention.

The definitions for R1 and Act, including the preferred ones, are as defined for compounds of formula (I). Thus, R1 is preferably isopropyl. Act is preferably alkoxy carbonyl, in particular butoxy carbonyl (BOC). It is also preferred that both R1's are the same.

The compounds of formula (X) have preferably the structure of formula (Xa)



In a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as an individual synthesis the process for preparing a compound of formula (I),



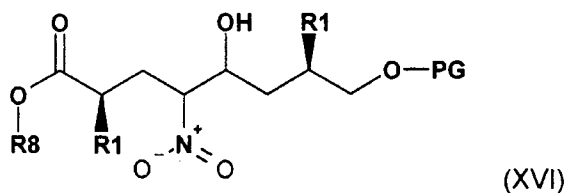
wherein R1 and Act are as defined above, or a salt thereof, said process comprising selective oxidation of the primary alcohols of the compound of formula (X) as defined above to effect double ring closure into the lactone lactam.

The selective oxidation of the primary alcohol preferably takes place under conditions so as to keep the other functionalities on the molecule intact, in particular the secondary alcohol but also the Act group. Selectivity is generally achieved due to the lower reactivity of the secondary alcohol. Such a reaction is well known to a person skilled in the art and is described e.g. in S. Ley, *Synthesis*, 639, (1994) and K.H. Altmann, *Tet. Lett.*, 34, 7721 (1993). Suitable oxidants are mild oxidants that avoid over-oxidation, in particular mild oxidative systems using a catalyst are preferred. Such a system is e.g. N-methyl morpholine N-oxide (oxidant) together with tetrapropyl ammonium perruthenate (TPAP) as the catalyst. It is preferred that the oxidant is used in excess to ensure good conversion rates. The catalyst is typically employed in an amount of 1 to 20 mol%, such as 5 to 10 mol%. Due to the position of the amine and the secondary alcohol in the molecule, spontaneous cyclization to form the lactam and the lactone, respectively, occurs. The cyclization is in equilibrium with the ring opening, so that removal of the water formed during the ring closure is preferred to drive the equilibrium towards the lactone lactam. The removal of water can be achieved by entrapment in a Dean Stark apparatus, if reflux conditions are used, or in general by placing molecular sieves in the reaction mixture.

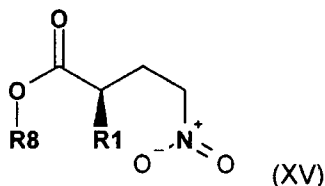
39

As an alternative route to the compounds of formula (I) but still using the nitro-aldol approach, the aldehyde compound of formula (VIII) can be reacted with a nitroester followed by hydrogenation and oxidation.

Thus, in a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as an individual synthesis the process for preparing a compound of formula (XVI),



wherein both R1's are the same or different from each other and are as defined for a compound of formula (I), R8 is C₁₋₇alkyl, and PG is as defined for a compound of formula (VII), or a salt thereof, said process comprising a nitro-aldol (Henry) reaction of the nitro compound of formula (XV)



wherein R8 is C₁₋₇alkyl, R1 is as defined for a compound of formula (IV) and PG is a hydroxyl protecting group, or a salt thereof, together with the aldehyde of formula (VIII) as defined above.

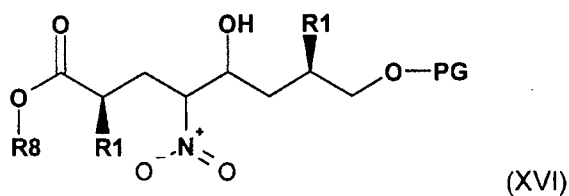
Compounds of formula (XV) are commercially available or can be prepared by methods known to the person skilled in the art.

Preferably, R8 is C₁₋₄alkyl, in particular methyl or ethyl, specifically methyl. R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, in particular C₁₋₇alkyl or hydrogen, in particular hydrogen.

The definitions for R1 and PG in compound of formula (XVI), including the preferred ones, are as defined for compounds of formulae (I) and as described above, respectively. Thus, R1 is preferably isopropyl. PG is preferably benzyl.

The reaction conditions are analogous to the ones provided for the preparation of compounds of formula (IX) as described above.

Thus, a compound of the formula (XVI)



wherein

both R1's are the same or different from each other and are hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, in particular hydrogen or C₁₋₇alkyl;

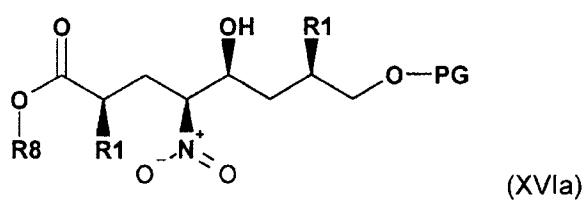
R8 is C₁₋₇alkyl ;

PG is a hydroxyl protecting group;

or a salt thereof, is a valuable intermediate of the process of preparing renin inhibitors such as aliskiren, in an efficient manner. Therefore such compounds also form an embodiment of the invention.

The definitions for R1, R8 and PG, including the preferred ones, are as defined for compounds of formulae (I) and as described above, respectively. Thus, R1 is preferably hydrogen or isopropyl. PG is preferably benzyl. It is also preferred that both R1's are the same. Alternatively, one is hydrogen and the other is isopropyl. Most preferably, R8 is methyl.

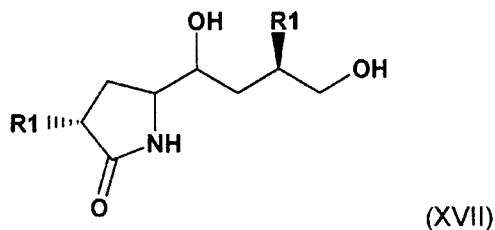
The compounds of formula (XVI) have preferably the structure of formula (XVIa)



wherein the definitions for R1, R8 and PG, including the preferred ones, are as defined herein. The stereo selectivity at the hydroxyl function can be controlled by using the appropriate catalyst as described in the above literature references.

cf 1

In a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as an individual synthesis the process for preparing a compound of formula (XVII),

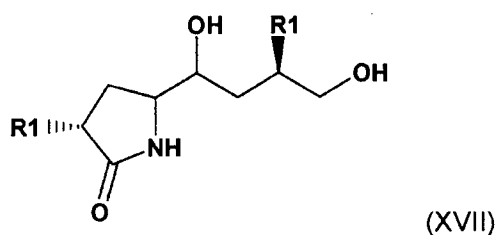


wherein both R1's are the same or different from each other and are as defined for a compound of formula (I), or a salt thereof, said process comprising hydrogenation of the nitro functionality of the compound of formula (XVI) and ring closure to form the lactam, said process, comprising as a concomitant or separate step the removal of the protecting group PG to reveal the hydroxyl functionality.

Upon hydrogenation of the nitro functionality of the compound of formula (XVI) ring closure to form the lactam typically occurs spontaneously. The reaction conditions for the hydrogenation are analogous to the ones provided for the preparation of compounds of formula (X) as described above.

It is preferred from an economic standpoint to use as few steps as possible in the reaction sequence. Therefore, it is preferred that the removal of the protecting group PG in a compound of formula (XVI) is conducted concomitantly. This can be achieved if the protecting group(s) PG are selected from e.g. benzyl groups. Alternatively, if PG is benzyl, the two hydrogenation reactions can be conducted as separate steps. The reaction conditions for the hydrogenation to remove PG = benzyl are analogous to the ones provided for the preparation of compounds of formula (X) as described above. Alternatively, the protecting group PG, in particular if other than benzyl, can be removed as a separate step by methods well known in the art and as described herein, in particular the literature references cited in the section "General process conditions" below in connection with protecting groups, to reveal the hydroxyl functionality.

Thus, a compound of the formula (XVII),



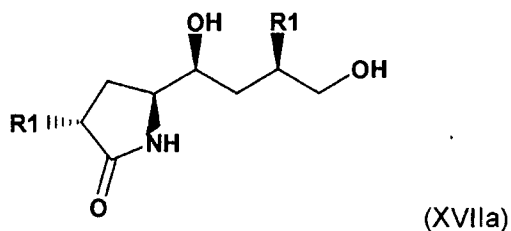
wherein

both R1's are the same or different from each other and are hydrogen, C₁₋₇alkyl, such as C₂₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl;

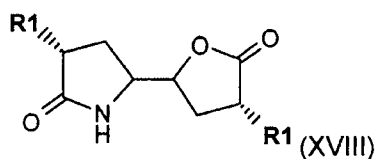
or a salt thereof, is a valuable intermediate of the process of preparing renin inhibitors such as aliskiren, in an efficient manner. Therefore such compounds also form an embodiment of the invention.

The definitions for R1, including the preferred ones, are as defined for compounds of formula (I). Thus, R1 is preferably hydrogen or isopropyl. It is also preferred that both R1's are the same or one is hydrogen and the other is isopropyl.

The compounds of formula (XVII) have preferably the structure of formula (XVIIa),



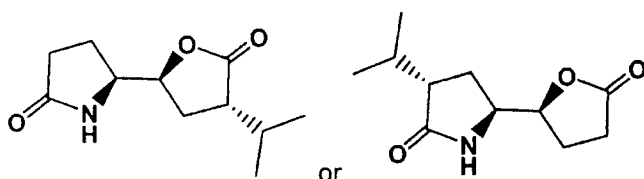
In a preferred further embodiment of the invention, this synthesis comprises as a further step or as an individual synthesis the process for preparing a compound of formula (XVIII),



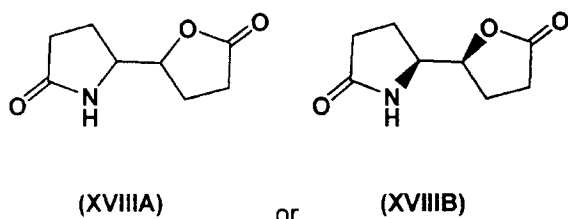
VB

wherein R1 are as defined above, or a salt thereof, said process comprising selective oxidation of the primary alcohol of the compound of formula (XVII) as defined above to effect ring closure into the lactone lactam.

Alternatively, the compound of formula (XVIII) has preferably one of the following structures:

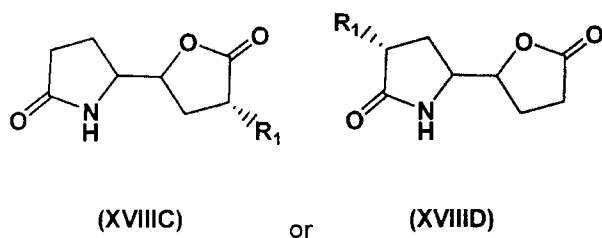


In one embodiment, methods to obtain a C-8 lactam lactone compound of formula (XVIII) provide compounds having one of the following structures:



wherein Act is an activating group selected from an amino protecting group, in particular one that together with N forms a carbamate.

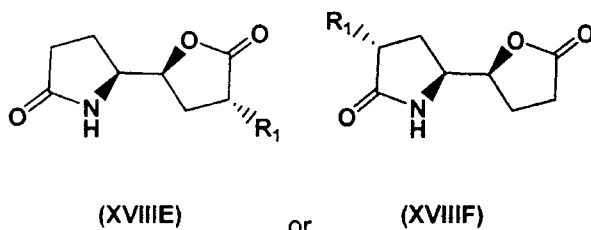
In another embodiment, methods to obtain a C-8 lactam lactone compound of formula (XVIII) provide compounds having one of the following structures:



mg

wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl and Act is an activating group selected from an amino protecting group, in particular one that together with N forms a carbamate.

In still another embodiment, methods to obtain a C-8 lactam lactone compound of formula (XVIII) provide compounds having one of the following structures:



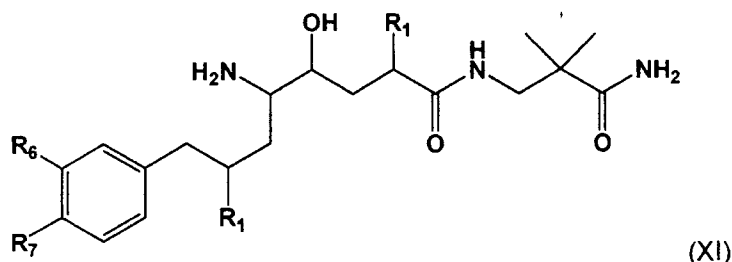
wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl and Act is an activating group selected from an amino protecting group, in particular one that together with N forms a carbamate.

These compounds (XVIII A, XVIII B, XVIII C, XVIII D, XVIII E and XVIII F) are also embodiments of the present invention.

Upon oxidation of the primary alcohol of the compound of formula (XVII) ring closure to form the lactone typically occurs spontaneously. The reaction conditions for the oxidation are analogous to the ones provided for the preparation of compounds of formula (I) as described above. Introduction of the group Act to obtain compounds of the formula (I) can be achieved as known in the art and in particular as described in the preparation of a compound of formula (X), e.g. as described in WO2007/045420, in particular in the claims and Examples.

Each of the above mentioned method steps can be used individually in a method to prepare renin inhibitors such as aliskiren. Preferably the steps are used in combination of one or more, most preferably all, to prepare renin inhibitors such as aliskiren. A lactam lactone of formula (I) can be converted to aliskiren as described, e.g. in WO2007/045420, in particular in the claims and Examples.

In another embodiment, the present invention relates to a process for preparing a compound of formula (XI)



wherein R1 is as defined for a compound of formula (I), R6 is halogen, hydroxyl, C₁₋₆halogenalkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkoxy or C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkyl; R7 is halogen, hydroxyl, C₁₋₄alkyl or C₁₋₄alkoxy, 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 IV as defined above,
- the manufacture of a compound of the formula V as defined above,
- the manufacture of a compound of the formula VI as defined above,
- the manufacture of a compound of the formula VII as defined above,
- the manufacture of a compound of the formula VIII as defined above,
- the manufacture of a compound of the formula IX as defined above,
- the manufacture of a compound of the formula X as defined above, and
- the manufacture of a compound of the formula as defined above.

Most preferably the compound of formula (XI) is aliskiren.

All these different synthesis steps and routes show that with compounds of the formula (VI), (VII) and (VIII) but also (X) highly important new compounds have been found that are central intermediates to a number of possible synthesis routes especially for the synthesis of renin inhibitors such as aliskiren. Therefore, these compounds of the formulae (VI) and (VIII), but also (X) or a salt thereof, as well as their syntheses form very highly preferred embodiments of the invention.

Listed below are definitions of various terms used to describe the novel intermediates and synthesis steps of the present invention. These definitions, either by replacing one, more than one or all general expressions or symbols used in the present disclosure and thus yielding preferred embodiments of the invention, preferably apply to the terms as they are used

yfb

throughout the specification unless they are otherwise limited in specific instances either individually or as part of a larger group.

Alkyl being a radical or part of a radical is a straight or branch (one or, if desired and possible, more times) carbon chain, and is especially C₁-C₇-alkyl, such as C₁-C₄-alkyl, in particular branched C₁-C₄-alkyl, such as isopropyl. The term "lower" or "C₁-C₇-" defines a moiety with up to and including maximally 7, especially up to and including maximally 4, carbon atoms, said moiety being branched (one or more times) or straight-chained and bound via a terminal or a non-terminal carbon. Lower or C₁-C₇-alkyl, for example, is n-pentyl, n-hexyl or n-heptyl or preferably C₁-C₄-alkyl, especially as methyl, ethyl, n-propyl, sec-propyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, in particular methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl. Very preferred is iso-propyl.

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

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

Halogenalkyl may be linear or branched and preferably comprise 1 to 4 C atoms, especially 1 or 2 C atoms. Examples are fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, 2-chloroethyl and 2,2,2-trifluoroethyl.

Branched alkyl preferably comprises 3 to 6 C atoms. Examples are i-propyl, i- and t-butyl, and branched isomers of pentyl and hexyl. Branched C₁-C₄-alkyl is preferred, such as isopropyl.

Cycloalkyl preferably comprises 3 to 8 ring-carbon atoms, 3 or 5 being especially preferred. Some examples are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cyclooctyl. The

cycloalkyl may optionally be substituted by one or more substituents, such as alkyl, halo, oxo, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, thiol, alkylthio, nitro and cyano.

Alkenyl may be linear or branched alkyl containing a double bond and comprising preferably 2 to 12 C atoms, 2 to 8 C atoms being especially preferred. Particularly preferred is a linear C₂₋₄alkenyl. Some examples of alkyl groups are ethyl and the isomers of propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tetradecyl, hexadecyl, octacyl and eicosyl, each of which containing a double bond. Especially preferred is allyl.

Alkylene is a bivalent radical derived from C₁₋₇alkyl and is especially C₂-C₇-alkylene or C₂-C₇-alkylene which is interrupted by, one or more, O, NR₁₄ or S, wherein R₁₄ is alkyl, each of which can be unsubstituted or substituted, by one or more substituents independently selected from for example, C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₇-alkyl or C₁-C₇-alkoxy.

Alkenylene is a bivalent radical derived from C₂₋₇alkenyl and can be interrupted by, one or more, O, NR₁₄ or S, wherein R₁₄ is alkyl, and is unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents preferably independently selected from the substituents mentioned above for alkylene.

Alkylamino and dialkylamino may be linear or branched. Some examples are methylamino, dimethylamino, ethylamino, and diethylamino.

Sulfonyl is (unsubstituted or substituted) C₁-C₇-alkylsulfonyl, such as methylsulfonyl, (unsubstituted or substituted) phenyl- or naphthyl-C₁-C₇-alkylsulfonyl, such as phenylmethanesulfonyl, or (unsubstituted or substituted) phenyl- or naphthyl-sulfonyl; wherein if more than one substituent is present, e.g. one to three substituents, the substituents are selected independently from cyano, halo, halo-C₁-C₇alkyl, halo-C₁-C₇-alkyloxy- and C₁-C₇-alkyloxy. Especially preferred is C₁-C₇-alkylsulfonyl, such as methylsulfonyl, and (phenyl- or naphthyl)-C₁-C₇-alkylsulfonyl, such as phenylmethanesulfonyl.

46

Sulfenyl is (unsubstituted or substituted) C₆₋₁₀aryl-C_{1-C7}-alkylsulfenyl or (unsubstituted or substituted) C₆₋₁₀arylsulfenyl, wherein if more than one substituent is present, e.g. one to four substituents, the substituents are selected independently from nitro, halo, halo-C_{1-C7}alkyl and C_{1-C7}-alkyloxy.

Alkoxy-alkyloxy may be linear or branched. The alkoxy group preferably comprises 1 to 4 and especially 1 or 2 C atoms, and the alkyloxy group preferably comprises 1 to 4 C atoms. Examples are methoxymethyloxy, 2-methoxyethyloxy, 3-methoxypropyloxy, 4-methoxybutyloxy, 5-methoxypentyloxy, 6-methoxyhexyloxy, ethoxymethyloxy, 2-ethoxyethyloxy, 3-ethoxypropyloxy, 4-ethoxybutyloxy, 5-ethoxypentyloxy, 6-ethoxyhexyloxy, propyloxymethyloxy, butyloxymethyloxy, 2-propyloxyethyloxy and 2-butyloxyethyloxy.

Alkoxyalkyl may be linear or branched. The alkoxy group preferably comprises 1 to 4 and especially 1 or 2 C atoms, and the alkyl group preferably comprises 1 to 4 C atoms. Examples are methoxymethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 4-methoxybutyl, 5-methoxypentyl, 6-methoxyhexyl, ethoxymethyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, 4-ethoxybutyl, 5-ethoxypentyl, 6-ethoxyhexyl, propyloxymethyl, butyloxymethyl, 2-propyloxyethyl and 2-butyloxyethyl.

Alkoxy being a radical or part of a radical is, for example, C_{1-C7}-alkoxy and is, for example, methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, sec-butyloxy, tert-butyloxy and also includes corresponding pentyloxy, hexyloxy and heptyloxy radicals. C_{1-C4}alkoxy is preferred. Alkoxy may be linear or branched and preferably comprise 1 to 4 C atoms. Examples are methoxy, ethoxy, n- and i-propyloxy, n-, i- and t-butyloxy, pentyloxy and hexyloxy.

Alkanoyl is, for example, C_{2-C8}-alkanoyl and is, for example, acetyl [$-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$], propionyl, butyryl, isobutyryl or pivaloyl. C_{2-C5}-Alkanoyl is preferred, especially acetyl.

Acetyl is $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-\text{C7}}$ alkyl, preferably $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$.

Protecting groups may be present (see also under "General Process Conditions") and should protect the functional groups concerned against unwanted secondary reactions, such

vd

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 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.

Silyl is $-\text{SiRR}'\text{R}''$, wherein R, R' and R'' are independently of each other C_{1-7} alkyl, aryl or phenyl- C_{1-4} alkyl.

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. Further examples of nitrogen protecting groups are acetyl, benzyl, cumyl, benzhydryl, trityl, benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymethyl (BOM), pivaloyl-oxy-methyl (POM), trichloroethoxycarbonyl (Troc), 1-adamantylloxycarbonyl (Adoc), allyl, allyloxycarbonyl, trimethylsilyl, tert.-butyl-dimethylsilyl, triethylsilyl (TES), triisopropylsilyl, trimethylsilyloxymethyl (SEM), t-butoxycarbonyl (BOC), t-butyl, 1-methyl-1,1-dimethylbenzyl, (phenyl)methylbenzene, pyrridinyl and pivaloyl. Most preferred nitrogen protecting groups are acetyl, benzyl, benzyloxycarbonyl (Cbz), triethylsilyl (TES), trimethylsilyloxymethyl (SEM), t-butoxycarbonyl (BOC), pyrrolidinylmethyl and pivaloyl. Further nitrogen protecting groups are pivaloyl, pyrrolidinylmethyl, t-butoxycarbonyl, benzyl and silyl groups, particularly silyl groups according to the formula $\text{SiR}_7\text{R}_8\text{R}_9$, wherein R₇, R₈ and R₉ are, independently of each other, alkyl or aryl. Preferred examples for R₇, R₈ and R₉ are methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl and phenyl.

The term "carbamate" is to be understood as an ester group $-\text{CO}_2\text{R}$ attached on N, wherein R is, for example, alkyl, aryl or arylalkyl, as defined herein.

Unsubstituted or substituted aryl, being a radical or part of a radical, is preferably a mono- or polycyclic, especially monocyclic, bicyclic or tricyclic aryl moiety with 6 to 22 carbon atoms, especially phenyl (very preferred), naphthyl (very preferred), indenyl, fluorenyl, acenaphthylenyl, phenylenyl or phenanthryl, and is unsubstituted or substituted by one or more, especially one to three, moieties, preferably independently selected from the group consisting of C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-alkenyl, C₁-C₇-alkynyl, halo-C₁-C₇-alkyl, such as trifluoromethyl, halo, especially fluoro, chloro, bromo or iodo, hydroxy, C₁-C₇-alkoxy, phenyloxy, naphthyloxy, phenyl- or naphthyl-C₁-C₇-alkoxy, C₁-C₇-alkanoyloxy, phenyl- or naphthyl-C₁-C₇-alkanoyloxy, amino, mono- or di-(C₁-C₇-alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C₁-C₇-alkyl, naphthyl-C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-alkanoyl and/or phenyl- or naphthyl-C₁-C₇-alkanoyl)-amino, carboxy, C₁-C₇-alkoxycarbonyl, phenoxy carbonyl, naphthyloxycarbonyl, phenyl-C₁-C₇-

51

alkyloxycarbonyl, naphthyl-C₁-C₇-alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C₁-C₇-alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C₁-C₇-alkyl and/or naphthyl-C₁-C₇-alkyl)-aminocarbonyl, cyano, sulfo, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C₁-C₇-alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C₁-C₇-alkyl and/or naphthyl-C₁-C₇-alkyl)-aminosulfonyl and nitro.

Aryloxy refers to a Aryl-O- wherein aryl is as defined above.

Unsubstituted or substituted heterocyclyl is a mono- or polycyclic, preferably a mono-, bi- or tricyclic-, most preferably mono-, unsaturated, partially saturated, saturated or aromatic ring system with preferably 3 to 14 (more preferably 5 to 14) ring atoms and with one or more, preferably one to four, heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, sulfur, S(=O)- or S-(=O)₂, and is unsubstituted or substituted by one or more, e.g. up to three, substituents preferably independently selected from the Preferred substituents are selected from the group consisting of halo, C₁-C₇-alkyl, halo-C₁-C₇-alkyl, C₁-C₇-alkoxy, halo-C₁-C₇-alkoxy, such as trifluoromethoxy and C₁-C₇-alkoxy-C₁-C₇-alkoxy. When the heterocyclyl is an aromatic ring system, it is also referred to as heteroaryl.

When referring to compounds described in the present invention, it is understood that reference is also being made to salts thereof. Depending on the choice of the starting materials and procedures, the compounds can be present in the form of one of the possible isomers or as mixtures thereof, for example as pure optical isomers, or as isomer mixtures, such as racemates and diastereoisomer mixtures, depending on the number of asymmetric carbon atoms.

The compounds of the present invention can possess one or more asymmetric centers. The preferred absolute configurations are as indicated herein specifically. However, any possible pure enantiomer, pure diastereoisomer, or mixtures thereof, e.g., mixtures of enantiomers, such as racemates, are encompassed by the present invention.

In the formulae of the present application the term " " on a C-sp³ indicates the absolute stereochemistry, either (R) or (S).

92

In the formulae of the present application the term "  " on a C-sp³ indicates the absolute stereochemistry, either (R) or (S).

Salts are especially the pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula XI 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 XI 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 XI or any of the intermediates mentioned herein may also form internal salts.

For isolation or purification purposes of compounds of the formula XI or in general for any of the intermediates mentioned herein it is also possible to use pharmaceutically unacceptable

53

salts, for example picrates or perchlorates. For therapeutic use, only pharmaceutically acceptable salts or free compounds of the formula XI are employed (where applicable comprised in pharmaceutical preparations), and these are therefore preferred at least in the case of compounds of formula I, the direct precursors of compounds of the formula XI.

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 XI, 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 XI, 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 II, III, XII and/or XIII mentioned herein, intermediates are especially compounds of the formulae I, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XIV, XVI, XVII and or XVIII, in particular I, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X and/or XIV including the preferred definitions of these.

The invention relates also to methods of synthesis of the intermediates of the formula formulae I, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XIV, XVI, XVII and or XVIII, in particular I, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X and/or XIV mentioned above from their respective precursors as mentioned above, including methods with the single steps of a sequence leading to a compound of the formulae I or XVIII, 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 XI, more than one

54

or all steps of said synthesis and/or pharmaceutically active substances, and/or their use in the synthesis of pharmaceutically active compounds, such as renin inhibitors, especially aliskiren.

General Process Conditions

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

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

Within the scope of this disclosure only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product 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, in "Protecting Groups", Philip J. Kocienski, 3rd Edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, ISBN 3-13-137003-3 and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in particular in the relevant chapters thereof. 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 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ to about $190\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferably from approximately $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ to approximately $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, for example at from -80 to $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, at room temperature, at from -20 to $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 I which are described 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.

Abbreviations:

δ	chemical shift
μ l	microlitre
Ac	acetyl
Bn	benzyl
Boc	tert-butoxycarbonyl
BOC ₂ O	di-tert-butyl carbonate
Cbz	benzyl carbamate
Cbz-Cl	benzyl chloroformate
DCM	dichloromethane

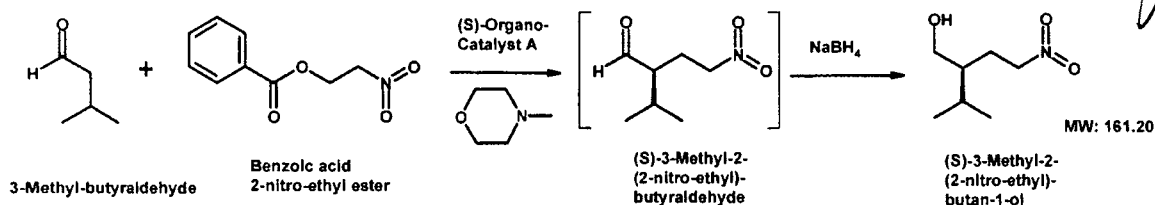


de	diastereomeric excess
DIBAH	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMSO	dimethylsulfoxide
ee	enantiomeric excess
ES	electrospray
ESI	electrospray ionisation
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
FTIR	fourier transform infrared spectroscopy
h	hour(s)
HNMR	proton nuclear magnetic resonance
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high performance liquid chromatography
i-Pr	isopropyl
iPrOAc	isopropyl acetate
IR	infrared
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
L	litre
LCMS	liquid chromatography-mass spectrometry
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
LRMS	low resolution mass spectrometry
M	molarity
m/e	mass-to-charge ratio
Me	methyl
mg	milligram
min	minute(s)
mL	millilitre
mmol(s)	millimole(s)
mol(s)	mole(s)
MS	mass spectrometry

NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
nm	nanometre
NMR	nuclear magnetic resonance
Pd/C	palladium on carbon
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
Piv-Cl	pivaloyl chloride
ppm	parts per million
psi	pounds per square inch
RT	room temperature
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
SEM-Cl	(2-chloromethoxyethyl)-trimethylsilane
TBDMS	tertbutyldimethylsilyl
TBME	tertbutylmethylether
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy
TES	triethylsilyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	N,N,N,N-tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
t _R	retention time
Ts	tosylate / tosyl

Examples:

Example 1A: Organocatalytic Michael addition of "in situ" generated nitroethylen to isovaleraldehyde and reduction of the resulting aldehyde by NaBH₄ and Organocatalyst A1: (S)-Diphenyl-prolinol-O-TMS-ether



2-Nitroethyl benzoate (7.8 g, 40 mmol) and (5.3 g, 61.5 mmol) isovaleraldehyde are dissolved in a mixture of 50 ml of toluene and 5 ml of acetonitrile at room temperature. (S)-diphenylprolinol-O-TMS-ether (1.3 g, 4 mmol) is added at room temperature. To this solution is then added under stirring at 0 °C within 5 minutes (5.05 g, 50 mmol) of N-methyl morpholine to give a slightly yellow turbid solution. After 24 hours at ca. 0 °C all 2-nitroethyl benzoate is consumed (HPLC control). For work up and reduction the formed 4-nitro 2-isopropyl butyraldehyde (solution in toluene) is added slowly within 20 minutes to a well stirred solution of 4.0 g (160 mmol) of sodium borohydride in a mixture of 30 ml of water and 30 ml of ethanol. Vigorous hydrogen evolution is observed at the beginning. After 30 minutes the reduction is complete. The reaction mixture is quenched with aqueous citric acid solution. The toluene phase is separated and the aqueous phase is extracted with 2 portions (50 ml) of toluene. The combined organic phases are washed with 1N HCl, sat. bicarbonate and finally with H₂O (each 2 x 50 ml). The toluene phase is dried over MgSO₄ and evaporated in vacuum to a yellow oil.

Determination of the enantiomeric ratio by HPLC at 205 nm with a Chiralpak AD-H column showed 85 % enantiomer A and 15 % enantiomer B.

According to lit. ref. the enantiomer A has the shown configuration (S).

The crude product was purified by column chromatography on silica gel (200 g) with heptane: ethyl acetate (2 : 1) to give in the pure fractions 3-methyl-2-(2-nitroethyl)-2-butan-1-ol as a slightly yellow oil.

¹H-NMR: (600 MHz, CDCl₃); δ_H (ppm)

4.59-4.50 (2H, m, CH₂NO₂), 3.76-3.72 (1H, m, CH₂OH), 3.63-3.58 (1H, m, -CH₂OH), 2.20-2.14 (1H, m, CH₂), 2.07-2.01 (1H, m, CH₂), 1.82-1.74 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 1.48-1.43 (1H, m, CH), 1.29 (1H, t, J 4.6 Hz, -OH), 0.94 (6H, dd, J 7Hz, -CH₃).

¹³C-NMR: (150 MHz, CDCl₃); δ_C (ppm)

74.84 (CH₂NO₂), 63.95 (CH₂OH), 43.69 (CH), 28.70 (CH(CH₃)₂), 27.21 (CH₂), 19.68 (CH₃), 19.35 (CH₃).

MS: (ES-); [M-H]⁺ = 160

IR: (FTIR-Microscopy in transmission)

3384 (br,OH), 2962, 2877(CH), 1551 (asNO₂), 1466, 1435(CH), 1385 (syNO₂) [cm⁻¹]

¹H-NMR: of the corresponding intermediate nitro aldehyde:

(400 MHz, CDCl₃); δ_H (ppm)

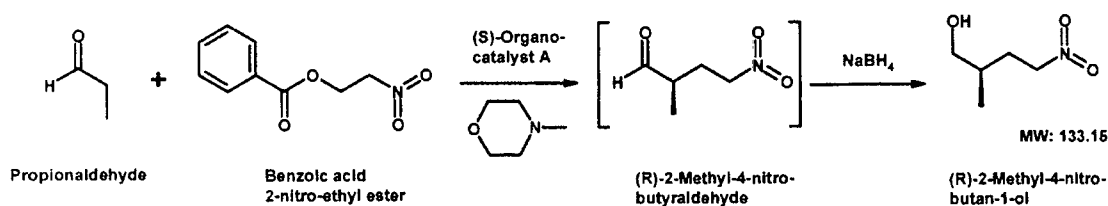
4.57-4.48 (1H, m, CHNO₂), 4.40-4.30 (1H, m, CHNO₂), 2.42-2.35 (1H,m), 2.35-2.15 (2H, brn), 2.15-2.05 (1H, m), 1.07 (3H, d, CH₃), 0.99 (3H, d, CH₃)

Example 1B: Organocatalytic Michael addition of "in situ" generated nitroethylen to isovaleraldehyde and reduction of the resulting aldehyde by NaBH₄ with Organocatalyst A2, (S)-Diphenyl-prolinol-O-TBDMS-ether and different work up:

2-Nitroethyl benzoate (11.71 g, 60 mmol) and (9.3 g, 108 mmol, 1.8 equ.val) isovaleraldehyde are dissolved in a mixture of 75 ml of toluene and 7.5 ml of acetonitrile at room temperature. (S)-diphenylprolinol-O-TBDMS-ether (1.76 g, 4.8 mmol, 8 mol%) is added at room temperature. The reaction mixture is cooled to 0 °C and 6.98 g (69 mmol) of N-methylmorpholine is added via dropping funnel in 30 minutes. The reaction mixture is stirred over night at 0 °C and conversion is controlled by HPLC to show 90 % conversion. Additional N-methylmorpholine is added and stirring is continued at room temperature for 5 hours. To the reaction mixture is added 30 ml of water for extraction of salts, then further extracted with aqu. Citric acid solution (30 ml) and finally with water (30 ml). This toluene phase is then added slowly at 0 °C to a solution of 3.4 g of sodium borohydride in 20 ml of water and 20 ml of ethanol under stirring. After 1 hour the reaction is complete and after work up with 1 N HCl (3 x 70 ml), 10 % bicarbonate solution (2 x 70 ml) and finally with brine (70 ml) crude product is obtained, which is almost pure according to NMR. The enantiomeric ratio measured as described above was 96.4 % enantiomer A and 3.6 % enantiomer B. To get a second crop of yield the acidic aqu. phases were combined and extracted with dichloromethane (2 x 30 ml) to give additional crude product which was combined with the first part.

Analytical data as in Example 1A.

Example 2: Organocatalytic Michael addition of "in situ" generated nitroethylen to propionaldehyde and reduction of the resulting aldehyde by NaBH₄



The organocatalytic reaction was performed as in Example 1:

2-Nitroethyl benzoate (4.68 g, 24 mmol) and (3.5 g, 60 mmol) propionaldehyde are dissolved in 30 ml of hexane. (S)-diphenylprolinol-O-TMS-ether (1.95 g, 6 mmol) is added at room temperature. To this solution is then added under stirring at 0 °C within 3 hours (3.45 g, 30 mmol) of N-ethyl morpholine as hexane solution to give a slightly yellow turbid solution. After 3 hours stirring at ca. 0 °C all 2-nitroethyl benzoate is consumed (HPLC control). To the reaction mixture is then added 15 ml of ethanol followed by portionwise addition of 1 g (40 mmol) of sodium borohydride. The reaction mixture becomes very thick and therefore 20 ml of water is added to get a clear solution. Hydrogen evolution is observed at the beginning. After 30 minutes the reduction is complete. The reaction mixture is quenched with aqueous 2N HCl and the pH was adjusted to 3. The reaction mixture is concentrated in vacuum and then extracted with 60 ml ethyl acetate. The ethyl acetate phase is washed with saturated sodium bicarbonate (4 x 20 ml) and finally with 0.5 N aqueous HCl (2 x 20 ml). The ethyl acetate phase is evaporated in vacuum to give a yellow orange oil. The enantiomeric ratio of the crude material before chromatography determined by HPLC at 205 nm with a Chiralpak AD-H column was 85 % enantiomer A and 15 % enantiomer B.

Spectroscopic data of the (R)-2-Methyl-4-nitro-butan-1-ol:

¹H-NMR: (400 MHz, d₆-DMSO), δ_H (ppm)

δ = 0.86 (3H, d, J=6.76 Hz, CH₃), 1.55-2.02 (3H, brm, -CH, -CH₂), 3.26 (2H, m, CH₂-OH), 4.56-4.62 (3H, m, CH₂NO₂ & OH)

¹³C-NMR: (400 MHz, d₆-DMSO), δ (ppm)

δ = 15.9, 30.3, 32.4, 65.2, 73.7

MS: [MH-H₂O]⁺ = 115.9, [M-H]⁻ = 132.2

IR: (FTIR-microscopy in transmission)

3368 (CH), 2880-2966 (CH), 1552 (as-NO₂), 1435 (CH), 1381 (sy-NO₂) [cm⁻¹]

Spectroscopic data of the corresponding aldehyde (2-Methyl-4-nitro-butyraldehyde):

¹H-NMR: (400 MHz, d₆-DMSO), δ_H (ppm)

δ = 1.09 (3H, d, *J* = 7.26 Hz, CH₃), 1.89-2.34 (2H, m), 2.52 (1H, m), 4.62 (2H, m, CH₂NO₂), 9.58 (1H, s)

¹³C-NMR: (150 MHz, d₆-DMSO), δ (ppm)

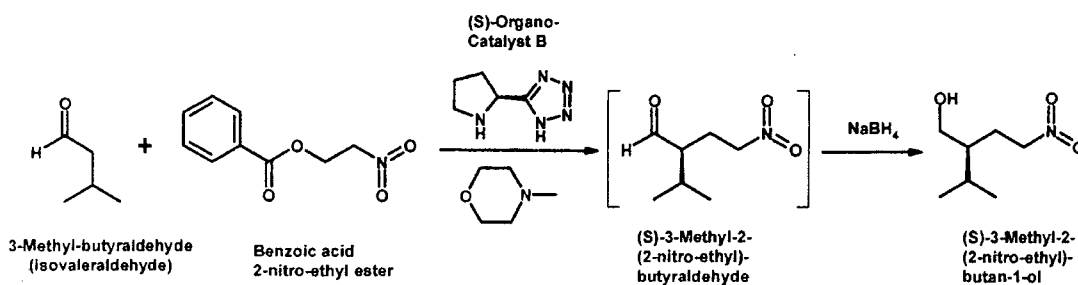
δ = 12.5, 26.5, 42.1, 72.8, 204.0

MS: (MH - HNO₂)⁺ 84.9, (M-H - HNO₂)⁺ 83.3, (M-H)⁺ 130.1

IR: (FTIR-microscopy in transmission)

2833-2972 (CH), 2729 (Fermi-Res. aldehyde.), 1725(C=O), 1553 (as-NO₂), 1434 (CH)
1382 (sy-NO₂)

Example 3: Organocatalytic Michael addition of "in situ" generated nitroethylen to isovaleraldehyde and reduction of the resulting aldehyde by NaBH₄
Organocatalyst B ; (S)-Pyrrolidine-tetrazole



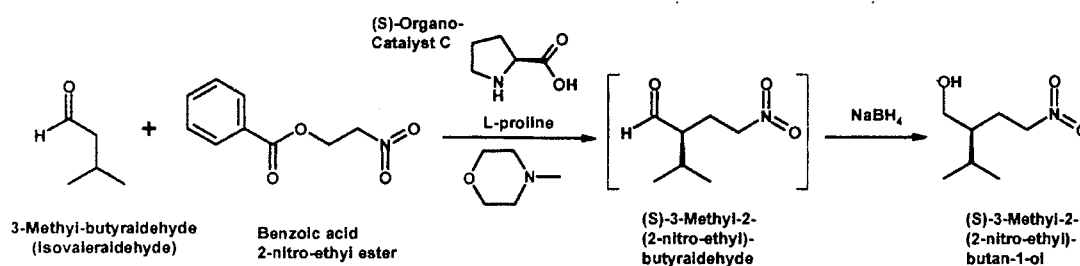
2-Nitroethyl benzoate (0.39 g, 2 mmol) and (0.26 g, 3 mmol) isovaleraldehyde are dissolved in 4 ml of acetonitrile at room temperature.

(S)-pyrrolidine-tetrazol catalyst B (42 mg, 0.3 mmol) is added at room temperature. To this solution is then added under stirring at -20 °C within 5 minutes (0.25 g, 2.5 mmol) of N-methyl morpholine to give a slightly yellow solution. After 16 hours at -20 °C all 2-nitroethyl benzoate was consumed (HPLC control). Reduction with sodium borohydride and workup was performed as in Example 2.

The enantiomeric ratio determined by HPLC at 205 nm with a Chiralpak AD-H column was 82 % enantiomer A and 18 % enantiomer B.

Analytical data as in Example 1A.

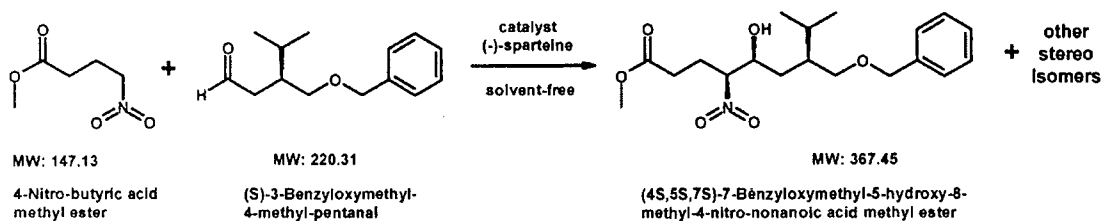
Example 4: Organocatalytic Michael addition of "in situ" generated nitroethylen to isovaleraldehyde and reduction of the resulting aldehyde by NaBH₄
Organocatalyst C, (S)-Proline



2-Nitroethyl benzoate (0.39 g, 2 mmol) and (0.26 g, 3 mmol) isovaleraldehyde are dissolved in 4 ml of acetonitrile at room temperature. L-proline (catalyst C) (69 mg, 0.6 mmol) is added at room temperature. To this solution is then added under stirring at -20 °C within 5 minutes (0.25 g, 2.5 mmol) of N-methyl morpholine to give a slightly yellow solution. After 16 hours at -20 °C all 2-nitroethyl benzoate was consumed (HPLC control). Reduction with sodium borohydride and workup is done as in Example 2. The enantiomeric ratio determined by HPLC at 205 nm with a Chiralpak AD-H column was 68 % enantiomer A and 32 % enantiomer B.

Analytical data as in Example 1A.

Example 5: Organocatalytic nitro aldol reaction of methyl 4-nitrobutanoate and (S)-3-Benzyloxymethyl-4-methyl-pentanal catalysed by (-)-sparteine under solvent-free conditions



Methyl 4-nitrobutyrate (1.25 g, 7.64 mmol) and 3.01 g (S)-3-Benzyloxymethyl-4-methyl-pentanal (13.66 mmol) from example 11 and 0.53 g (-)-sparteine are mixed together and are stirred without any additional solvent at room temperature for 18 hours. After that time HPLC control showed almost complete conversion of the nitro butyrate. The reaction mixture is purified by column chromatography on silica gel (heptane/ethyl acetate = 3 : 1). The product containing fractions were collected and combined to give the nitroaldol product (mixture of 4 stereoisomers according to HPLC, LCMS and ¹H-NMR).

¹H-NMR: (400 MHz, d₆-DMSO; δ_H (ppm), stereoisomer mixture

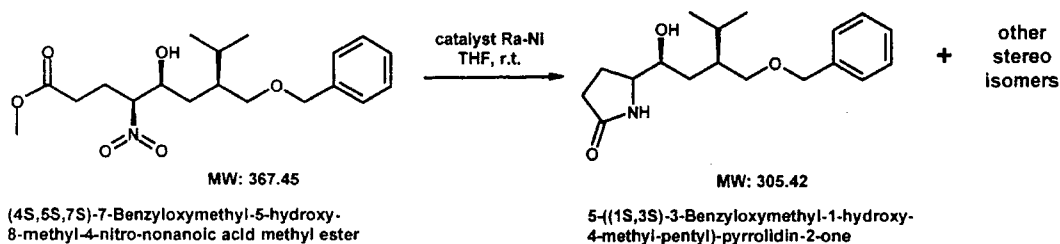
0.8-0.9 (6H, m-d, -CH₃), 1.25-1.50 (2H, brm, -CH-), 1.62-1.87 (2H, brm, -CH-), 2.0-2.45 (4H, brm), 3.35-3.45 (2H, brm, -CH₂O), 3.60 (3H, s, -OCH₃), 3.78-3.88 (m, CHOH, from 1 epimer) and 3.95-4.05 (m, CHOH, from 2. epimer), 4.40-4.46 (2H, dd, ab, -OCH₂Ph), 4.45-4.60 (1H, brm, CH-NO₂), 5.82-5.90 (1H, m, -OH), 7.22-7.36 (5H, m, Ar)

MS: [MH]⁺ = 368, [M+NH₄]⁺ = 385

IR: (FTIR-microscopy in transmission)

3404 (br, OH), 3064, 3031 (Bn-CH), 2958, 2874 (al. CH), 1738 (C=O), 1550 (asNO₂)
1369 (syNO₂), 1175, 1092, 1074 (C-O-C), 741, 700 [cm⁻¹]

Example 6: Hydrogenation of (4S,5S,7S)-7-Benzyloxymethyl-5-hydroxy- 8-methyl-4-nitro-nonanoic acid methyl ester with Ra-Ni to benzylprotected pyrrolidone



1.0 g (2.72mmol) of (4S,5S,7S)-7-Benzyloxymethyl-5-hydroxy-8-methyl-4-nitro-nonanoic acid methyl ester from example 5 are dissolved in 25 ml of dry THF and are then hydrogenated over Ra-Ni (Degussa) at normal pressure and room temperature over night (ca. 16 hours). After complete conversion the catalyst is filtered off and the solvent is evaporated to give a yellow oil. According to $^1\text{H-NMR}$, IR, MS and HPLC the obtained oil is a mixture of 4 diastereoisomeric lactam compounds.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, d_6 -DMSO; δ_{H} (ppm), isomeric mixture

0.81-0.88 (6H, mult. d, $-\text{CH}_3$), 1.10-1.42 (2H, brm, $-\text{CH}$), 1.60-1.75 (1H, brm, CH), 1.75-2.15 (5H, brm, $-\text{CH}_2$), 3.25-3.45 (4H, brm, N-CH , O-CH , $-\text{OCH}_2$), 4.38-4.48 (2H, $-\text{O-CH}_2\text{-Ph}$), 4.58-4.64 (1H, m, $-\text{OH}$), 7.22-7.38 (5H, m, arom.H), 7.46 & 7.54 (1H, two d, NH, for 2 diastereomers).

LC-MS: $\text{MH}^+ = 306$ (4 isomers)

IR: (FTIR-microscopy in transmission)

3269 (br, NH,OH), 2957, 2872 (aliph.CH), 1687 (amide, C=O), 1455, 1367 (CH_3), 1094, 1074 (C-O-C), 738, 699 [cm^{-1}]

Example 7: Hydrogenation (S)-5-((1S,3S)-3-Benzyloxymethyl-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one to (S)-5-((1S,3S)-1-Hydroxy-3-hydroxymethyl-4-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one

78

mililitros de hexano. Se agrega el (S)-difenil-propinol-O-TMS-éter (81.95 gramos, 6 milimoles) a temperatura ambiente. A esta solución se le agrega entonces, con agitación a 0°C, dentro de 3 horas, la N-etil-morfolina (3.45 gramos, 30 milimoles) como una solución en hexano, para dar una solución turbia ligeramente amarilla. Después de 3 horas de agitación a aproximadamente 0°C, se consume todo el benzoato de 2-nitro-etilo (control mediante HPLC). A la mezcla de reacción se le agregan entonces 15 mililitros de etanol, seguido por la adición en porciones de 1 gramo (40 milimoles) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción llega a hacerse muy espesa, y por consiguiente, se le agregan 20 mililitros de agua para obtener una solución transparente. Se observa desprendimiento de hidrógeno al principio. Después de 30 minutos, la reducción está completa. La mezcla de reacción se apaga con HCl acuoso 2N, y el pH se ajusta a 3. La mezcla de reacción se concentra al vacío, y luego se extrae con 60 mililitros de acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lava con bicarbonato de sodio saturado (20 mililitros, cuatro veces), y finalmente con HCl acuoso 0.5N (20 mililitros, dos veces). La fase de acetato de etilo se evapora al vacío para dar un aceite color amarillo-naranja. La proporción enantiomérica del material crudo antes de la cromatografía, determinada mediante HPLC a 205 nanómetros con una columna Chiralpak AD-H, fue del 85 por ciento del enantiómero A y del 15 por ciento del enantiómero B.

Datos espectroscópicos del (R)-2-metil-4-nitro-butan-1-ol:

¹H-RMN: (400 MHz, d₆-DMSO), δ_H (ppm)

$\delta = 0.86$ (3H, d, $J=6.76$ Hz, CH_3), 1.55-2.02 (3H, brm, -CH, - CH_2), 3.26 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.56-4.62 (3H, m, CH_2NO_2 & OH).

5 $^{13}\text{C-NMR}$: (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$), δ (ppm) $\delta = 15.9, 30.3, 32.4, 65.2, 73.7$.

MS: $[\text{MH-H}_2\text{O}] = 115.9, [\text{M-H}]^+ = 132.2$.

IR: (FTIR-microscopio de transmisión).
3368 (CH), 2880-2966 (CH), 1552 (as- NO_2), 1435 (CH),
1381 (sy- NO_2) [cm^{-1}].

10 Datos espectroscópicos del aldehído correspondiente (2-metil-4-nitro-butiraldehído):

$^1\text{H-RMN}$: (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$), δ_{H} (ppm)
 $\delta = 1.09$ (3H, d, $J = 7.26$ Hz, CH_3), 1.89-2.34 (2H, m), 2.52 (1H, m), 4.62 (2H, m, CH_2NO_2), 9.58 (1H, s).

15 $^{13}\text{C-RMN}$: (150 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$), δ (ppm)
 $\delta = 12.5, 26.5, 42.1, 72.8, 204.0$.

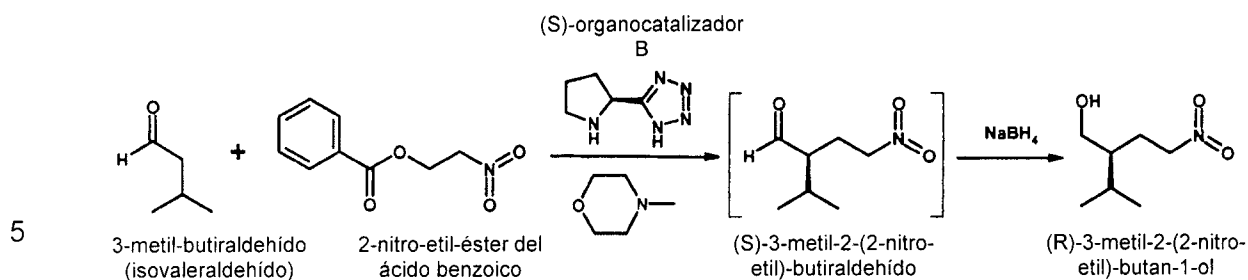
MS: $(\text{MH} - \text{HNO}_2)^+ 84.9, (\text{M-H} - \text{HNO}_2)^+ 83.3, (\text{M-H})^+ 130.1$.

20 IR: (FTIR-microscopio de transmisión).
2833-2972 (CH), 2729 (Fermi-Res. aldehído, 1725(C=O),
1553 (as- NO_2), 1434 (CH) 1382 (Sy- NO_2).

Ejemplo 3: Adición de Michael organocatalítica del nitro-etileno generado "*in situ*" hasta el isovaleraldehído, y reducción del aldehído resultante mediante NaBH_4 . Organocatalizador de: (S)-pirrolidin-tetrazol.

25

180



El benzoato de 2-nitro-etilo (0.39 gramos, 2 milimoles) y el isovaleraldehído (0.26 gramos, 3 milimoles) se disuelven en 4 mililitros de acetonitrilo a temperatura ambiente.

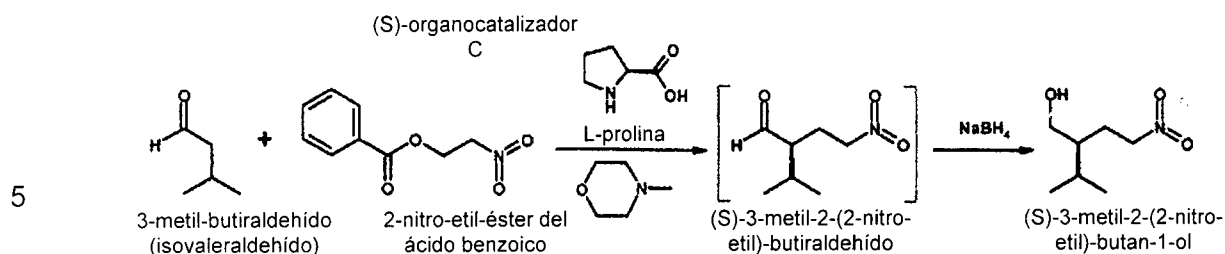
Se agrega el catalizador de (S)-pirrolidin-tetrazol B (42 miligramos, 0.3 milimoles) a temperatura ambiente. A esta solución se le agrega entonces, con agitación a 20°C, dentro de 5 minutos, la N-metil-morfolina (0.25 gramos, 2.5 milimoles), para dar una solución ligeramente amarilla. Después de 16 horas a -20°C, se consumió todo el benzoato de 2-nitro-etilo (control mediante HPLC). La reducción con borohidruro de sodio y el procesamiento se llevaron a cabo como en el Ejemplo 2.

La proporción enantiomérica determinada mediante HPLC a 205 nanómetros con una columna Chiralpak AD-H fue del 82 por ciento del enantiómero A y el 18 por ciento del enantiómero B.

Los datos analíticos son como en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 4: Adición de Michael organocatalítica del nitro-etileno generado "*in situ*" hasta el isovaleraldehído, y reducción del aldehído resultante mediante NaBH₄. Organocatalizador C: (S)-prolina.

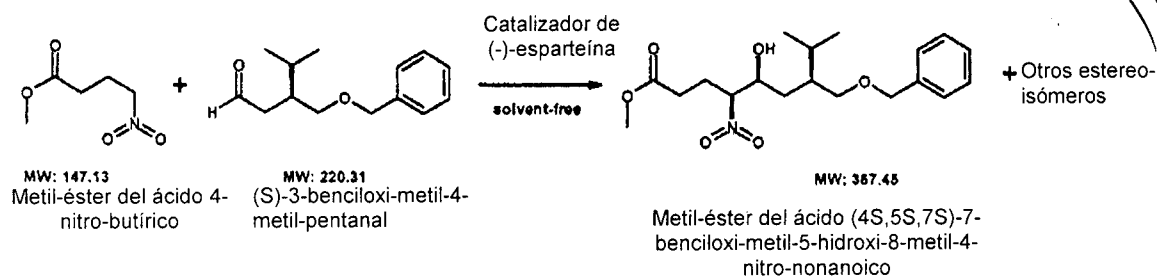
181



El benzoato de 2-nitro-etilo (0.39 gramos, 2 milimoles) y el isovaleraldehído (0.26 gramos, 3 milimoles) se disuelven en 4 mililitros de acetonitrilo a temperatura ambiente. Se agrega la L-prolina (catalizador C) (69 miligramos, 0.6 milimoles) a temperatura ambiente. A esta solución se le agrega entonces, con agitación a -20°C, dentro de 5 minutos, la N-metil-morfolina (0.25 gramos, 2.5 milimoles), para dar una solución ligeramente amarilla. Después de 16 horas a -20°C, se consumió todo el benzoato de 2-nitro-etilo (control mediante HPLC). La reducción con borohidruro de sodio y el procesamiento se hicieron como en el Ejemplo 2. La proporción enantiomérica determinada mediante HPLC a 205 nanómetros con una columna Chiralpak AD-H fue del 68 por ciento del enantiómero A y el 32 por ciento del enantiómero B.

Los datos analíticos son como en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 5: Reacción de nitro-aldol organocatalítica del 4-nitro-butanoato de metilo y el (S)-3-benciloxi-metil-4-metil-pentanal, catalizada mediante (-)-esparteína bajo condiciones sin solvente.



5

El 4-nitro-butirato de metilo (1.25 gramos, 7.64 milimoles), y 3.01 gramos del (S)-3-benciloxi-metil-4-metil-pentanal (4.66 milimoles) del Ejemplo 11, y 0.53 gramos de la (-)-esparteína, se mezclan entre sí, y se agitan sin ningún solvente adicional a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de ese tiempo, el control mediante HPLC mostró una conversión casi completa del nitro-butirato. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 3:1). Las fracciones que contenían al producto se recolectaron y se combinaron para dar el producto de nitro-aldol (mezcla de 4 estereoisómeros de acuerdo con HPLC, LCMS, y ^1H -RMN).

^1H -RMN: (400 MHz, d_6 -DMSO; δ_{H} (ppm), mezcla de estereoisómeros 0.8-0.9 (6H, m-d, $-\text{CH}_3$), 1.25-1.50 (2H, brm, $-\text{CH}-$), 1.62-1.87 (2H, brm, $-\text{CH}-$), 2.0-2.45 (4H, brm), 3.35-3.45 (2H, brm, $-\text{CH}_2\text{O}$), 3.60 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.78-3.88 (m, CHOH , a partir del epímero 1), y 3.95-4.05 (m, CHOH , a partir del epímero 2), 4.40-4.46 (2H, dd, ab, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.45-4.60 (1H, brm, CH-NO_2), 5.82-5.90 (1H, m, $-\text{OH}$), 7.22-7.36 (5H, m, Ar).

25

MS: $[MH]^+ = 368$, $[M+NH_4]^+ = 385$.

IR: (FTIR-microscopio de transmisión).

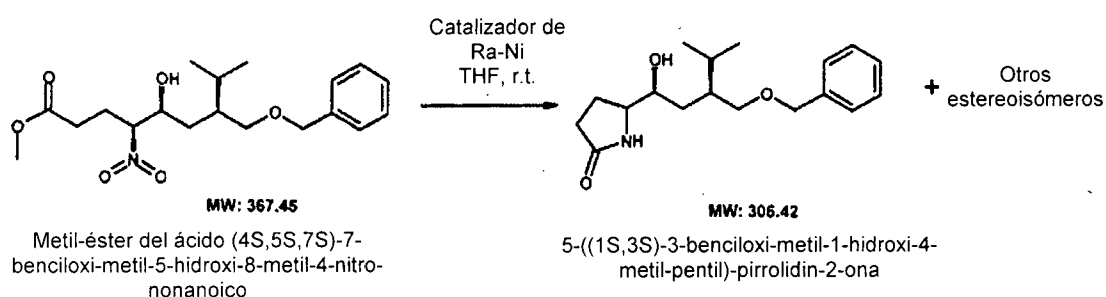
3404 (br.OH), 3064, 3031 (Bn-CH), 2958, 2874

(al.CH), 1738 (C=O), 1550 (asNO₂) 1369 (syNO₂), 1175,

5 1092, 1074 (C-O-C), 741, 700 [cm⁻¹].

Ejemplo 6: Hidrogenación del metil-éster del ácido (4S,5S,7S)-7-benciloxi-metil-5-hidroxi-8-metil-4-nitro-nonanoico con Ra-Ni hasta la pirrolidona protegida por bencilo.

10



15

1.0 gramo (2.72 milimoles) del metil-éster del ácido (4S,5S,7S)-7-benciloxi-metil-5-hidroxi-8-metil-4-nitro-nonanoico del Ejemplo 5, se disuelve en 25 mililitros de tetrahidrofurano seco, y entonces se hidrogena sobre Ra-Ni (Degussa) a presión normal y a temperatura ambiente durante la noche (durante aproximadamente

20 16 horas). Después de la conversión completa, el catalizador se filtra, y el solvente se evapora, para dar un aceite amarillo. De acuerdo con ¹H RMN, IR, MS, y HPLC, el aceite obtenido es una mezcla de cuatro compuestos diaestereoisoméricos de lactama.

¹H-RMN: (400 MHz, d₆-DMSO; δ_H (ppm), mezcla isomérica.

25

0.81-0.88 (6H, d múltiple, -CH₃), 1.10-1.42 (2H, brn, -

CH), 1.60-1.75 (1H, brm, CH), 1.75-2.15 (5H, brm, -CH₂), 3.25-3.45 (4H, brm, N-CH, O-CH, -OCH₂), 4.38-4.48 (2H, -O-CH₂-Ph), 4.58-4.64 (1H, m, -OH), 7.22-7.38 (5H, m, H aromático), 7.46 & 7.54 (1H, dos d, NH, para 2 diaestereómeros).

LC-MS: MH⁺ = 306 (4 isómeros).

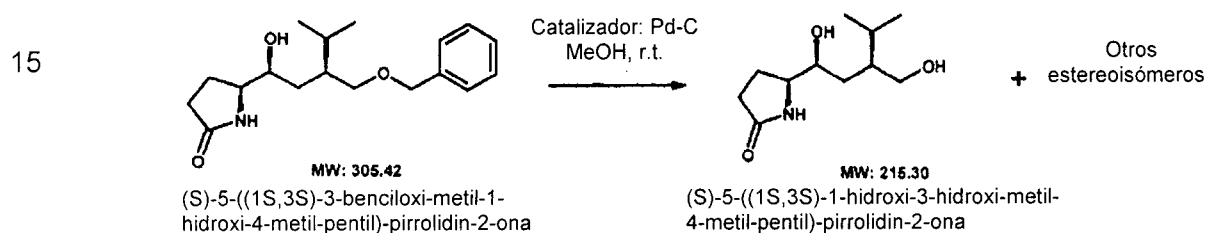
IR: (FTIR-microscopio de transmisión).

3269 (br, NH,OH), 2957, 2872 (CH alifático), 1687

(amida, C=O), 1455, 1367 (CH₃), 1094, 1074 (C-O-C),

738, 699 [cm⁻¹].

Ejemplo 7: Hidrogenación de la (S)-5-((1S,3S)-3-benciloxi-metil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona hasta la (S)-5-((1S,3S)-1-hidroxi-3-hidroxi-metil-4-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona.



0.78 gramos (2.55 milimoles) de la (S)-5-((1S,3S)-3-benciloxi-metil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona del Ejemplo 6, se hidrogenaron en 20 mililitros de metanol, entre la temperatura ambiente y 40°C, y a una presión normal, sobre 0.4 gramos de Pd/C (al 10 por ciento) durante 24 horas. Después de la conversión completa, el catalizador se filtra, y el solvente se evapora al vacío, para dar el producto desbencilado esterado como un aceite incoloro.

¹H-NMR: (400 MHz, d₆-DMSO); δH (ppm), mezcla isomérica (4 isómeros).

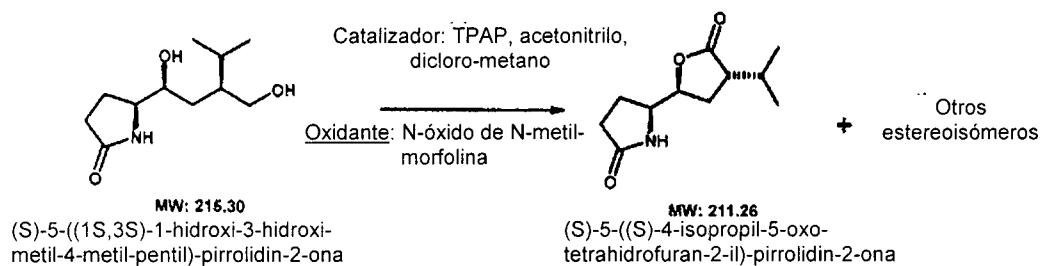
0.75-0.9 (6H, d múltiple, -CH₃), 1.1-1.3 (2H, brm, CH), 1.4-1.5 (1H, m, CH), 1.65-2.15 (6H, brm, -CH₂), aproximadamente 3.3-3.45 (2H, brm, -CH₂-OH), 4.3 (1H, m, -N-CH-), 4.45-4.6 (t, -CH₂OH), 4.75-4.85 (2x d, -CHOH), 7.44, 7.46, 7.52, 7.53 (1H, 4 singuletes diferentes, NH-amida).

MS: [M+H]⁺ = 216.

IR: (FTIR microscopio de transmisión).

3323 (br, -OH, -NH), 2957, 2875 (CH alifático), 1684 (C=O, lactama), [cm⁻¹].

Ejemplo 8: Oxidación de la (S)-5-((1S,3S)-1-hidroxi-3-hidroxi-metil-4-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona hasta la (S)-5-((S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-pirrolidin-2-ona.



0.400 gramos (1.85 milimoles) del producto de lactama-diol del Ejemplo 7, se disuelven en 18 mililitros de dicloro-metano y 2 mililitros de acetonitrilo. Se agrega 1 gramo de tamices moleculares (0.3 nanómetros, Perlform, Merck), y 0.75 gramos de 4-óxido de 4-metil-morfolina como oxidante a temperatura ambiente. Entonces se

agregan 64 miligramos de TPAP (perrutenato de tetrapropil-amonio) como catalizador. La mezcla de reacción se agita primero a temperatura ambiente durante 6 horas, y luego se agregan 64 miligramos adicionales del catalizador debido a que se observa solamente una conversión lenta. La mezcla de reacción se agita entonces durante la noche a temperatura ambiente, y finalmente a reflujo durante 3 horas. Después de la conversión completa, los solventes se evaporan al vacío, y el residuo se disuelve nuevamente en 30 mililitros de dicloro-metano. La solución de dicloro-metano se filtra sobre SiO₂ (10 gramos), y se eluye con dicloro-metano. Las fracciones recolectadas se evaporan al vacío, para dar 270 miligramos de un aceite color amarillo-rosado, el cual se disolvió nuevamente en dicloro-metano. Después de lavar con bisulfito, HCl 0.5N, de secar sobre MgSO₄, y de evaporar, se proporciona un aceite color amarillo.

El aceite se pudo cristalizar a partir del dietil-éter y hexano, para dar cristales grisáceos. Los cristales son una mezcla de dos estereoisómeros mayores (aproximadamente 1:1) de acuerdo con la RMN.

¹H-RMN: (400 MHz, Cf₆-DMSO); δ_H (ppm), mezcla de isómeros.
0.80-0.90 (3H, d múltiple, -CH₃), 0.92-1.02 (3H, d múltiple, -CH₃), 1.60-1.80 (1H, brm, -CH), 1.95-2.25 (6H, brm, -CH₂ & -CH), 2.60-2.80 (1H, brm, -CH), 3.60-3.78 (1H, brm, N-CH), 4.30-4.42 (1H, brm, O-CH), 7.92 & 7.96, amida-H).

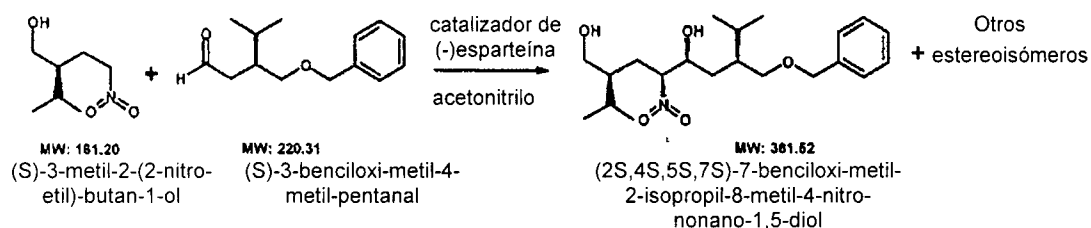
MS: $[M+H]^+ = 212$, $[2M+H]^+ = 423$.

IR: (FTIR microscopio de transmisión).

3239 (br, NH), 2962, 2875 (CH alifático), 1765 (s, C=O, lactona), 1685 (s, C=O, lactama), 1180 (C-O), $[cm^{-1}]$.

- 5 **Ejemplo 9:** Reacción de nitro-aldol organocatalítica del (S)-3-metil-2-(2-nitro-etil)-butan-1-ol y el (S)-3-benciloxi-metil-4-metil-pentanal, catalizada mediante (-)esparteína.

10



- En un matraz se disuelven 1.5 gramos (77 milimoles) del (S)-3-benciloxi-metil-4-metil-pentanal y 0.84 gramos (5.21 milimoles) del 3-metil-2-(nitro-etil)-butan-1-ol VI, en 2 mililitros de acetonitrilo. A esta solución se le agregan 360 miligramos de (-)esparteína. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. El control mediante HPLC mostró todavía compuesto de nitro sin reaccionar. Por consiguiente, se agregó aldehído adicional (500 miligramos), y se continuó la agitación durante 24 horas adicionales. El solvente se evapora, y el residuo oleoso se pasa por cromatografía sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (2:1). Las fracciones que contienen al producto se combinan para dar un aceite amarillo, el cual consiste, de acuerdo con la LCMS, en su mayor parte en una mezcla de tres estereoisómeros, con uno como el isómero mayor.

¹H-RMN: (500 MHz, CZ₆-DMSO); δ_H (ppm), mezcla isomérica, RMN de protones complejos.

0.76-0.88 (12H, d múltiple, 4x -CH₃), 0.99 (m, CH), 1.1-1.9 (sev. brm., -CH & CH₂), 3.35-3.45 (4H, brm, -CH₂O-), 3.7-3.95 (sev. brm, -CH-OH), 4.4-4.55 (2H, ab, -OCH₂Ph), 4.6-4.65 (1H, brm, -CH-NO₂), 5.28-5.38 (1H, d múltiple, -CH-OH), 7.25-7.4 (5H, m, ar. H).

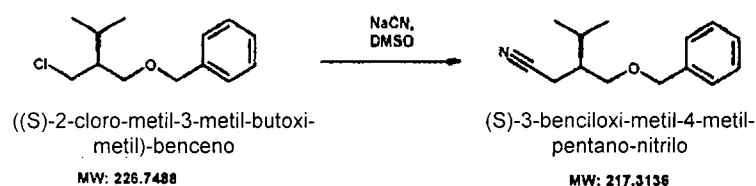
MS: [M+H]⁺ = 382.2 ; [M+NH₄]⁺ = 399.2.

IR: (FTIR microscopio de transmisión).

3396 (br, OH), 3089,3065,3031 (CH, Bn-H), 2959-2875 (al. CH), 1552 (as-NO₂), 1466, 1455 (ar.CH), 1369 (sy-NO₂), 1090,1072 (C-OH, C-O-C), 739,699 (ar, monosub.), [cm⁻¹].

Ejemplo 10: Sustitución de ((S)-2-cloro-metil-3-metil-butoxi-metil)-benceno con cianuro.

(Para el material de partida, véase: J. Maibaum y colaboradores, Helv. Ch. Acta, 86, 2848, 2003).



Un matraz se carga con 25.93 gramos (0.53 moles) de cianuro de sodio seco, y 195 mililitros de sulfóxido de dimetilo seco. La mezcla se calienta hasta una temperatura interna de 90°C. A esta mezcla se le agrega, por medio de un embudo de goteo, una solución de 100 gramos (0.441 moles) de ((S)-2-cloro-metil-3-metil-butoxi-

metil)-benceno en 55 mililitros de sulfóxido de dimetilo seco con
 agitación durante 1 hora. Después de 3 horas adicionales a 90°C, la
 mezcla de reacción (suspensión ligeramente amarilla) se enfría hasta
 la temperatura ambiente, y se agregan 500 mililitros de agua y 500
 5 mililitros de tolueno. La fase acuosa se separa y se retro-extrae con
 200 mililitros adicionales de tolueno. Las fases orgánicas
 combinadas se lavan dos veces con salmuera (200 mililitros), y se
 secan sobre Na₂SO₄, luego se filtran y se evaporan al vacío, y
 finalmente en un alto vacío, para dar el nitrilo casi puro como un
 10 aceite.

¹H-RMN: (400 MHz, d₆-DMSO); δ_H (ppm)

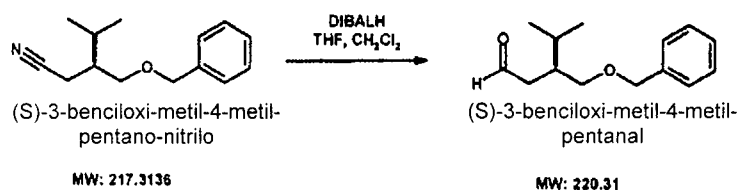
0.88-0.89 (3H, d, CH₃), 0.90-0.91 (3H, d, CH₃), 1.70-1.83
 (2H, m, 2xCH), 2.48- 2.64 (2H, ddd.abx, CH₂CN), 3.38-
 3.42 (1H, dd, OCH₂), 3.51-3.55 (1H, dd, OCH₂) 4.45-4.53
 15 (2H, dd, ab, PhCH₂O), 7.32-7.39 (5H, m, H aromático).

MS: [M+H]⁺ = 218, [M + NH₄]⁺ = 235.

IR: (FTIR-Microscopio de transmisión).

3089,3064 (ar.CH), 2964,2875 (al.CH), 2244 (CN), 1455
 (Ph), 1369 (CH₃), 1103 (C-O-C) 739, 699 (arCH) [cm⁻¹].

20 **Ejemplo 11:** Reducción del (S)-3-benciloxi-metil-4-metil-pentano
 -nitrilo con DIBALH hasta el aldehído.



25

190
Un matraz se carga con 12.0 gramos (0.0552 moles) del (S)-3-benciloxi-metil-4-metil-pentano-nitrilo, y se disuelven en 50 mililitros de tetrahidrofurano. La solución se enfría a 0-5°C, y se agregan 100 mililitros de una solución fresca de DIBAH en dicloro-metano (0.080 moles, 1.45 equivalentes) por medio de un embudo de goteo durante 1 hora. Después de agitar durante 1 hora adicional, la HPLC muestra la conversión completa. La mezcla de reacción se apaga sobre HCl 1N (200 mililitros) a 0°C con agitación. Se agregan 200 mililitros adicionales de tetrahidrofurano, y las fases se separan. La fase acuosa se extrae tres veces con 60 mililitros de terbutil-metil-éter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄. Después de la filtración, los solventes se evaporan bajo presión reducida, y finalmente en un alto vacío, para dar el producto como un aceite.

¹H-RMN: (400 MHz, d₆-DMSO); δ_H (ppm).

15 δ = 0.81-0.82 (3H₁ d, -CH₃), 0.85-0.86 (3H₁ d, -CH₃),
1.68-1.80 (1H, m, CH)₁ 2.08-2.19 (1H, m, CH), 2.25-2.30
(1H, ddd, -CH₂), 2.37-2.42 (1H, ddd, CH₂), 3.28-3.32 (1H,
dd, -OCH₂), 3.43-3.46 (1H, dd, -OCH₂), 4.40-4.44 (2H, dd,
PhCH₂O), 7.22-7.38 (5H, m, H aromático), 9.65 (1H, t, H
ald.).
20

MS: [M-H]⁻ = 219.3.

IR: (FTIR-Microscopio de transmisión).

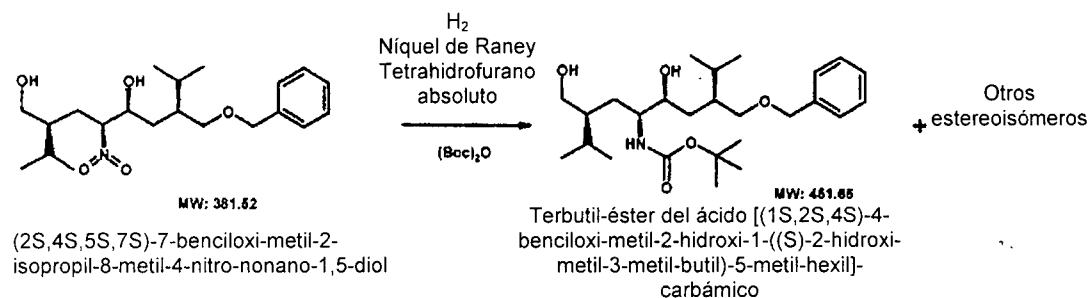
3088,3031 (arCH), 2960,2873 (al.CH), 2723 (Fermi Res.
Ald.), 1724 (C=O), 1465, 1368 (CH₃), 1103 (C-O-C), 737,
25 698 (monoCH), [cm⁻¹].

cal

$[\alpha]_D = -12.6^\circ$ (0.983% en MeOH).

Ejemplo 12: Hidrogenación del (2S,4S,5S,7S)-7-benciloxi-metil-2-isopropil-8-metil-4-nitro-nonano-1,5-diol con níquel de Raney en la presencia de Boc_2O .

5



10

0.64 gramos (1.67 milimoles) del producto de nitro-aldol del Ejemplo 9, y 0.42 gramos (1.92 milimoles) de Boc_2O , se disuelven en 20 mililitros de etanol. Entonces se agregan 0.2 gramos de níquel de Raney (B113 W Degussa).

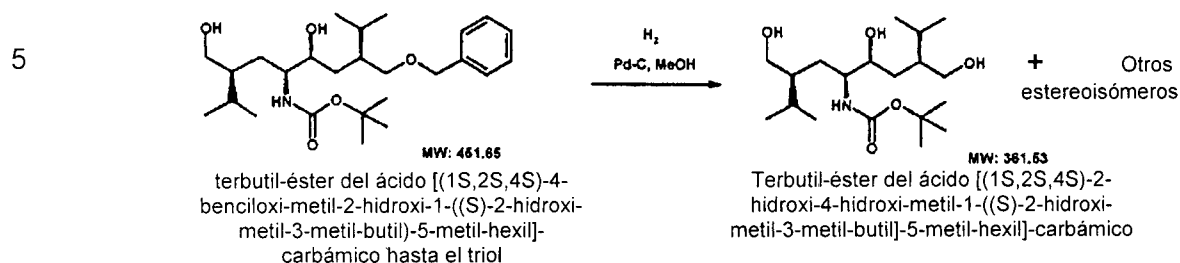
15

La mezcla se hidrogena a presión normal y a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega níquel de Raney adicional (0.4 gramos) en dos porciones, con un intervalo de tiempo de 6 horas, y se continúa la hidrogenación hasta que se consume el >95 por ciento del hidrógeno calculado, y la HPLC muestra la conversión completa. El catalizador se filtra y se lava con 10 mililitros de etanol dos veces. El solvente se remueve al vacío para dar un aceite amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía para remover el exceso de Boc_2O , dando una mezcla de estereoisómeros, con un espectro de RMN de protones complejos.

25

MS: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 452.3, 352.3$ ($\text{MH}^+ - \text{Boc}$).

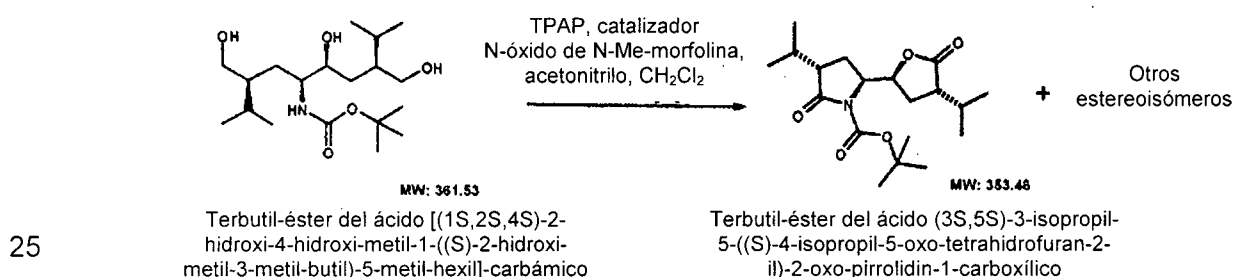
Ejemplo 13: Hidrogenación del terbutil-éster del ácido [(1S,2S,4S)-4-benciloxi-metil-2-hidroxi-1-((S)-2-hidroxi-metil-3-metil-butil)-5-metil-hexil]-carbámico hasta el triol.



0.45 gramos (1 milimol) del compuesto protegido por N-BOC-benciloxilo (IXa) del Ejemplo 12, se hidrogenan en 20 mililitros de metanol a temperatura ambiente y a presión normal, con 0.2 gramos de Pd/C (al 10 por ciento) durante 24 horas. Después de la conversión completa, el catalizador se filtra, el residuo del catalizador se lava con metanol, y el solvente se evapora al vacío, para dar 0.35 gramos del producto crudo desbencilado esterado como un aceite incoloro, como una mezcla de estereoisómeros.

MS: [M + H]⁺ = 362.5.

Ejemplo 14A: Oxidación del terbutil-éster del ácido [(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-hidroxi-metil-1-((S)-2-hidroxi-metil-3-metil-butil)-5-metil-hexil]-carbámico con el perrutenato de tetrapropil-amonio catalítico (TPAP) y N-óxido de N-metil-morfolina.



19B

1.08 gramos (3.0 milimoles) del compuesto de NH-BOC-triol del Ejemplo 13, se disuelven en 15 mililitros de dicloro-metano y 5 mililitros de acetonitrilo. Se agregan 1 gramo de tamices moleculares (0.3 nM, con Perlform, Merck) y 3.65 gramos de hidrato de 4-óxido de 4-metil-morfolina (27 milimoles) como oxidante a temperatura ambiente. Entonces se agregan 176 miligramos (0.5 milimoles) de TPAP (perrutenato de tetrapropil-amonio) como catalizador. La mezcla de reacción se agita primero a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se calienta a reflujo durante la noche. Después de la conversión completa (HPLC, 205 nanómetros), los solventes se evaporan al vacío, y el residuo se disuelve nuevamente en 30 mililitros de dicloro-metano. La solución de dicloro-metano se filtra sobre SiO₂ (15 gramos) para remover el TPAP, y se eluye con dicloro-metano. Las fracciones que contienen al producto se evaporan al vacío para dar 870 miligramos de un aceite color amarillo-rosado, el cual se disuelve nuevamente en dicloro-metano.

Después de lavar con bisulfito, HCl 0.5N, de secar sobre MgSO₄, y de evaporar, se obtiene un aceite color amarillo-rosado.

El aceite se cristaliza a partir de dietil-éter y hexano, para dar cristales grisáceos. Los cristales son una mezcla de estereoisómeros. Las señales de ¹H-RMN del estereoisómero (S,S,S,S) se identifican en la mezcla.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): 4.52-4.48 (m,1H), 4.34-4.29 (m,1H), 2.68-2.62 (m,1H), 2.55-2.49 (m,1H), 2.24-2.08 (m,4H), 2.03-1.94 (m,1H),

1.81-1.75 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.02-0.98 (pst, 6H), 0.92-0.91 (d, 3H), 0.85-0.84 (d, 3H).

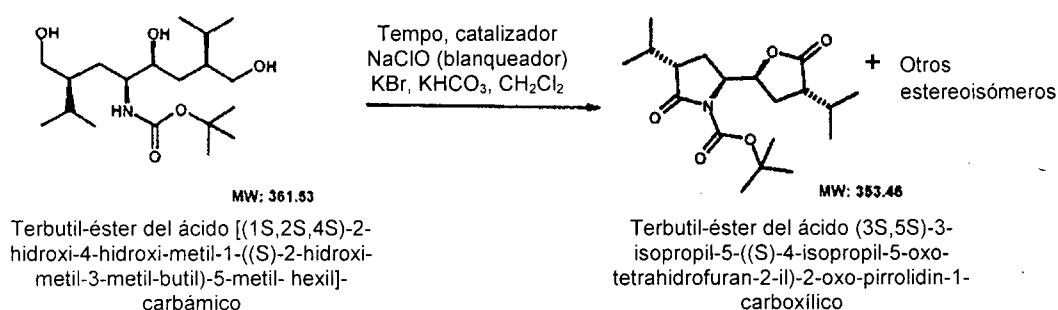
MS : $MH^+ = 354$.

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

5 Microscopio de transmisión).

Ejemplo 14B: Oxidación del terbutil-éster del ácido [(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-hidroxi-metil-1-((S)-2-hidroxi-metil-3-metil-butil)-5-metil-hexil]-carbámico con Tempó catalítico y blanqueador (NaOCl) como oxidante.

10



15

1.0 gramo (2.76 milimoles) del compuesto de "N-Boc-triol" del Ejemplo 13, se disuelve en 10 mililitros de dicloro-metano. La solución se enfría a $0^\circ C$, y se agregan 18 miligramos de Tempó como catalizador. Se agregan 5 mililitros de una solución acuosa (al 25 por ciento) de bromuro de potasio y 12 mililitros de una solución acuosa (al 14 por ciento) de $KHCO_3$ con agitación. A esta mezcla bifásica se le agrega, por medio de un embudo de goteo, una solución acuosa (40 mililitros, al 8.5 por ciento) de NaOCl (blanqueador) con agitación rápida durante 20 minutos. El color de la mezcla de reacción cambia hasta naranja, y luego, después de 15 minutos,

20

25

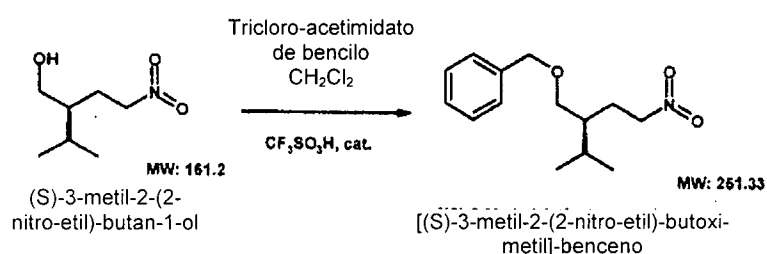
hasta amarillo. Después de 30 minutos de agitación, se agregan
 otros 18 miligramos de Tempo, 5 mililitros de una solución de KBr, y
 10 mililitros de una solución de KHCO_3 . Luego se agregan
 nuevamente 5 mililitros de una solución acuosa (al 8.5 por ciento) de
 5 NaClO con agitación vigorosa a 0°C .

La TLC muestra una conversión casi completa. Para el
 procesamiento, se agregan 50 mililitros de una solución acuosa de
 tiosulfato de sodio (al 10 por ciento). Las fases se separan, y la fase
 orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , y se evapora,
 10 para dar 0.73 gramos de un material cristalino semi-sólido blanco, el
 cual es un producto casi puro de acuerdo con el análisis de RMN y
 HPLC. El material crudo se recrystaliza a partir de acetato de
 etilo/heptano (6 mililitros/18 mililitros), para dar el compuesto del
 título puro de la Boc-lactama-lactona.

15 Los datos espectroscópicos de la muestra son iguales a los
 reportados en la Publicación Internacional Número WO2007/045420
 A2, página 64.

Ejemplo 15: Protección del (S)-3-metil-2-(2-nitro-etil)-butan-1-ol
 con benciloxilo.

20



25

1.0 gramo (6.2 milimoles) del (S)-3-metil-2-(2-nitro-etil)-butan-

1-ol se disuelve en 15 mililitros de dicloro-metano a temperatura ambiente, y se agregan 2.35 gramos (6.8 milimoles) de (2,2,2)-tricloro-acetimidato de bencilo y 50 miligramos (0.33 milimoles) de ácido trifluoro-metan-sulfónico como catalizador a 0°C con agitación.

- 5 Se forma un precipitado blanco de la tricloro-acetamida después de un corto período de tiempo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, y, después de la conversión completa (TLC), la mezcla de reacción se filtra para remover la tricloro-acetamida precipitada. El filtrado se lava con una solución
- 10 acuosa saturada de bicarbonato, con agua, y se seca sobre Na_2SO_4 . El solvente se evapora al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se pasa por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/heptano (1:4), para dar el producto como un aceite.

^1H -RMN: (400 MHz, CDCl_3); δ_{H} (ppm).

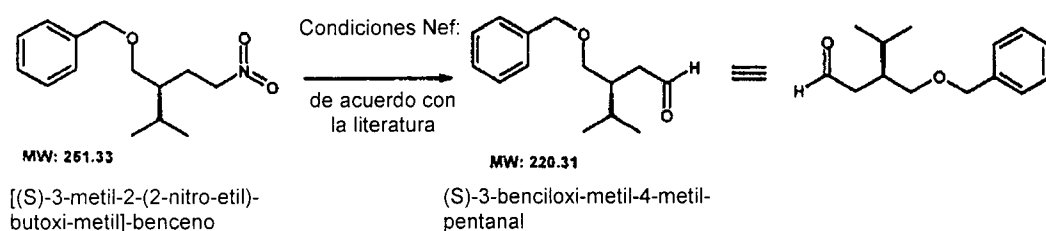
- 15 $\delta = 0.83$ (6H, d, 2 x CH_3), 1.43-1.52 (1H, brm, -CH), 1.62-1.72 (1H, m, -CH), 1.88- 1.98(1H, m, -CH), 2.02-2.12 (1H, m, -CH), 3.27-3.33 (1H, dd, -OCH), 3.38-3.44 (1H, dd, -OCH), 4.32-4.48 (4H, m comp., - CH_2 - NO_2 , & -O CH_2 -Ph), 7.20-7.36 (5H, brm, H aromático).

- 20 MS: $[\text{M} + \text{H}] = 252$.

IR: (FTIR-Microscopio de transmisión).

2961, 2931, 2875, 1552 ($-\text{NO}_2$), 1384 ($-\text{NO}_2$), 1095 (C-O), 739, 699 [cm^{-1}].

- Ejemplo 16:** Reacción de Nef del [(S)-3-metil-2-(2-nitro-etil)-butoxi-metil]-benceno.
- 25



5

Ejemplo 16A: De acuerdo con el procedimiento de la literatura B:

1.0 gramo (4 milimoles) del compuesto de nitro del Ejemplo 15, se disuelve en una mezcla de N,N'-dimetil-formamida/agua (9:1, 10 mililitros). A esta solución se le agrega, a temperatura ambiente, una solución del percarbonato de sodio comercial (5 milimoles) en agua con agitación. La mezcla de reacción se calienta hasta 40°C, y se agita hasta la conversión completa (HPLC) del material de partida. La mezcla de reacción se diluye con agua, el pH se ajusta a 7, y el producto se extrae a partir de la fase acuosa con acetato de etilo 815 mililitros, tres veces). Las fases orgánicas combinadas se evaporan al vacío, y el producto crudo se pasa por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:4).

El aldehído obtenido es idéntico de acuerdo con la TLC, la HPLC, y los datos espectroscópicos, al compuesto obtenido en el Ejemplo 11.

Ejemplo 16B: De acuerdo con el procedimiento de la literatura D:

Una solución de 1.0 gramo (4 milimoles) del compuesto de nitro del Ejemplo 15, en 10 mililitros de etanol absoluto, se agrega lentamente, con agitación, a una solución de 640 miligramos (16 milimoles) en 10 mililitros de etanol a temperatura ambiente y bajo

25

198

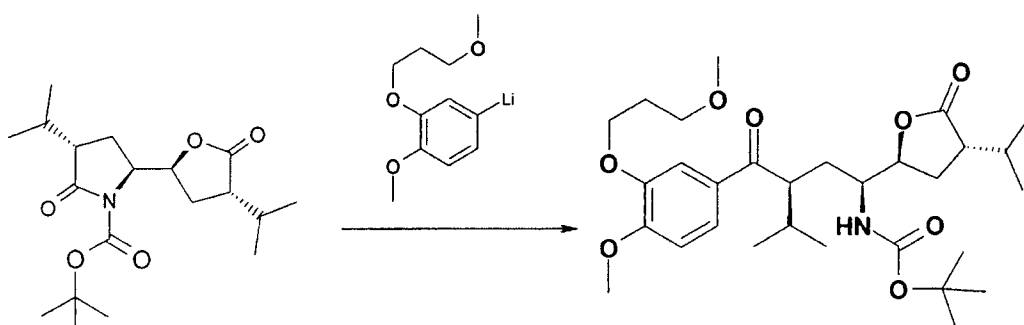
una atmósfera de N₂. Después de agitar durante 15 minutos, se
evapora el etanol al vacío. El nitronato de sodio pegajoso semi-
sólido resultante se disuelve en 15 mililitros de agua, y la solución
acuosa se agrega entonces lentamente por goteo a una mezcla de
5 dos capas bien agitada de ácido sulfúrico (al 10 por ciento) y hexano
normal, a 0°C. Después de la adición completa del nitronato de
sodio, se continúa la agitación durante 1 hora a 0°C. La fase de
hexano se separa, y la fase acuosa se extrae tres veces con hexano
normal (25 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se secan
10 sobre MgSO₄, y luego se evaporan al vacío para dar el aldehído
crudo. El producto crudo se purifica mediante filtración sobre gel de
sílice con heptano/acetato de isopropilo (9:1), para dar el compuesto
casi puro. La TLC, la HPLC, y los datos espectroscópicos son iguales
a aquéllos para el compuesto obtenido en el Ejemplo 11.

- 15 a) P. Ceccherelli y colaboradores, Synth. Commun., 28,
3054 (1998).
- b) G. Kabalka y colaboradores, Synth. Commun., 22, 2587
(1992).
- c) F. Urpi y colaboradores, THL, 31, 7499 (1990).
- 20 d) H. Chikashita y colaboradores, Synth. Commun., 17, 677
(1987).
- e) R. Ballini, M. Petrini, Tetrahedron, 60, 1017 (2004),
revisión.

La lactama-lactona protegida por BOC de la Fórmula (I) se
25 puede convertir adicionalmente hasta el alisquireno como se

describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO2007/045420. Por ejemplo, se puede emplear la siguiente metodología.

Ejemplo 17: Reacción de la BOC-lactama-lactona con el compuesto de arilo-Li:



8.56 gramos (31.12 milimoles) del bromuro de arilo se disuelven en 125 mililitros de tetrahidrofurano en un primer matraz. La solución se enfría a una temperatura interna de -70°C . A esta solución se le agregan, a través de un tiempo de 1 hora, 19.8 mililitros (31.69 milimoles) de una solución de N-butil-litio 1.6M en hexano. La solución de la reacción se convierte entonces hasta un color rosado-rojo. La solución se deja agitándose durante 1 hora a -70°C . Se disuelven 10.0 gramos de la BOC-lactama-lactona (28.29 milimoles) en 125 mililitros de tetrahidrofurano seco en un segundo matraz. La solución se enfría a una temperatura interna de -50°C bajo una corriente de argón. A esta solución se le agrega la solución del compuesto de arilo-litio (del matraz número 1) de -55°C a -50°C durante un tiempo de 30 minutos.

La mezcla de reacción se agita entonces a -50°C durante 3

horas. La reacción se enfría hasta una temperatura de -70°C durante la noche.

Al día siguiente, se prepara una segunda parte del compuesto de arilo-litio con 1.28 gramos de bromuro de arilo (4.65 milimoles), y 3 mililitros de N-butil-litio, de la misma manera que se describió, y se agregan a una temperatura interna de -50°C , durante un tiempo de 10 minutos, a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se deja agitándose durante 4 horas a -50°C .

Para el procesamiento, la mezcla de reacción se pone sobre una mezcla de 125 mililitros de tolueno y 250 mililitros de una solución de ácido cítrico al 10 por ciento en agua, a $0-5^{\circ}\text{C}$, durante 20 minutos. El apagado es exotérmico. La fase orgánica se lava con 150 mililitros de ácido cítrico al 10 por ciento en agua (75 mililitros, dos veces), y 150 mililitros de NaHCO_3 [al 8 por ciento], (75 mililitros, dos veces). La fase orgánica se lava hasta un pH neutro con 150 mililitros de agua (75 mililitros, dos veces), y se evapora, para proporcionar el compuesto crudo como un sólido amorfo casi blanco.

Para purificar el compuesto deseado, una parte del sólido (6.72 gramos, 12.22 milimoles) se disuelve en 60 mililitros de etanol. A la solución incolora transparente resultante se le agregan, a $0-5^{\circ}\text{C}$, 28 mililitros de una solución de hidróxido de litio 1N durante un tiempo de 20 minutos. Esta mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente (21°C), y se agita a esta temperatura durante un período de 1 hora. Después de este tiempo, el agua y el etanol se evaporan

pol

parcialmente, y el precipitado resultante se diluye con 100 mililitros de agua y 50 mililitros de tolueno, para dar una solución transparente. El producto deseado está ahora en la fase acuosa básica. La fase de agua se lava con 150 mililitros de tolueno (50 mililitros, tres veces). A la fase de agua se le agregan 75 mililitros de acetato de etilo. A esta mezcla de reacción, se le agregan 7.1 gramos (33.66 milimoles) de ácido cítrico. El producto protonado está ahora en la fase orgánica. La mezcla se deja agitándose a temperatura ambiente al principio, y posteriormente a 50°C. Después de 12 horas de agitación, se agregan 3.6 gramos de ácido cítrico (17.1 milimoles) a la mezcla, y se continúa la agitación a 50°C durante 24 horas. Entonces se separa la fase de agua, y se agregan 7.1 gramos de ácido cítrico en 50 mililitros de agua a la solución orgánica. La solución bifásica se agita entonces durante 6 horas adicionales a 50°C. Las capas se separan, y se agregan nuevamente 7.1 gramos de ácido cítrico en una solución acuosa. La mezcla de reacción se agita durante la noche a una temperatura interna de 50°C. Para el procesamiento, se agregan 50 mililitros de agua a la solución de la reacción a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con 50 mililitros de agua (25 mililitros, dos veces) y 50 mililitros de NaHCO₃ [al 8 por ciento] (25 mililitros, dos veces). La fase orgánica se lava hasta un pH neutro con 50 mililitros de agua (25 mililitros, dos veces), y se evapora, para proporcionar el compuesto deseado como un aceite muy viscoso.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): (2 rotámetros), 7.52-7.50 (d,1H), 7.37

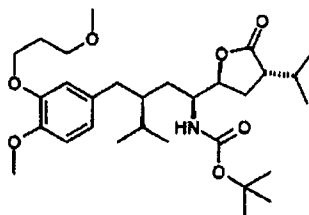
902

(s,1H), 7.04-7.02 (d,1H), 6.99 (s,1H), 4.35-4.31 (m,1H), 4.06-4.04 (t,2H), 3.83 (s,3H), 3.49-3.46 (m,3H), 3.25 (s,3H), 2.51-2.49 (m,1H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.63-1.58 (t,1H), 1.25 (s,9H), 0.97-0.95 (d, 3H), 0.92-0.91 (d,3H), 0.86-0.84 (d,3H), 0.83-0.81 (d,3H), 0.80-0.78 (d,3H).

MS: $[MH - Boc]H^+ = 450$.

R_f = 0.45 (heptano:EtOAc = 1:1).

Ejemplo 18: Hidrogenación directa del compuesto de aril-carbonilo para producir el terbutil-éster del ácido {(1S,3S)-1-((S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-3-4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil-4-metil-pentil}-carbámico:



5.5 gramos (10 milimoles) del compuesto de aril-carbonilo preparado anteriormente, se disuelven en una mezcla de 90 mililitros de etanol y 10 mililitros de agua. A la mezcla se le agregan 5 gramos del catalizador de Pd-C (al 10 por ciento), agua conteniendo aproximadamente el 50 por ciento de Johnson Matthey, tipo 39. La mezcla se agita a temperatura ambiente y a presión normal durante 20 horas. Después de ese tiempo, la conversión del material de partida es del 98 por ciento y del 66 por ciento del compuesto deseado que se formó, junto con el 28 por ciento de alcoholes epiméricos y el 4 por ciento de la pirrolidina-lactona. La

903

hidrogenación bajo las mismas condiciones se continúa durante otras 48 horas sin catalizador adicional. Después de ese tiempo, el catalizador se filtra y el solvente se evapora bajo presión reducida, para proporcionar un aceite (5.9 gramos), el cual contiene, de acuerdo con la HPLC, el 89 por ciento del producto deseado. El aceite se trata y se agita a 0°C con 10 mililitros de heptano normal (mezcla de isómeros), y se siembra con una pequeña cantidad del compuesto del producto deseado, después de que se empieza a cristalizar el producto. El matraz se almacena en el refrigerador durante la noche, y durante otras 24 horas a -18°C. El producto se filtra y se lava con pequeños volúmenes de heptano normal muy frío, para dar, después del secado al vacío, el producto deseado, el cual es puro de acuerdo con la HPLC, la TCL, y la ^1H -RMN.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 0.74-0.76 (2xd, 6H), 0.85-0.87 (d,3H), 0.92-0.94 (d,3H), 1.16- 1.23 (bm,1H), 1.38, (s,9H,Boc), 1.5-1.65 (br-m, 2H), 1.95-2.15 (br-m, 5H), 2.50-2.35 (br-m, 1H), 2.45-2.52 (brm,1H), 2.50-2.59 (brm,1H), 3.28 (s,3H), 3.50 (t,2H), 3.70-3.80 (s+m,4H), 4.03 (t,2H), 4.28-4.35 (m,2H), 6.62 (d,1H), 6.67 (s,1H), 6.69 (d,1H).

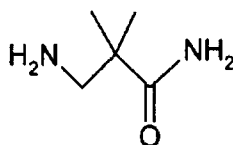
IR: (FTIR-Microscopio de transmisión).

3358 (-NH), 1773 (lactona), 1705 (carbamato), 1518 (amida II) cm^{-1} ;

MS: $\text{MH}^+ = 535.7$.

El compuesto anterior se puede hacer reaccionar adicionalmente con un compuesto de la fórmula mostrada en seguida:

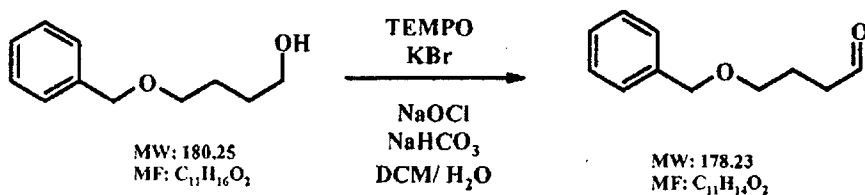
vol



Esta conversión puede proceder de acuerdo con las reacciones
 5 de acoplamiento de péptidos típicas bien conocidas en la técnica,
 por ejemplo, en analogía al proceso que se da a conocer en la
 Patente Europea Número EP-A-678 503; véanse en particular los
 Ejemplos 124 y 131; o como se da a conocer en la Publicación
 Internacional Número WO02/02508, en particular en el Ejemplo H1
 10 de la página 35 (preparación del J1).

La remoción del grupo BOC se lleva a cabo utilizando la
 química estándar de grupos protectores, siguiendo los
 procedimientos descritos en la literatura referenciada más adelante,
 o empleando los métodos bien conocidos en este campo; véase, por
 15 ejemplo, la Patente Europea Número EP-A-0678 503, en particular el
 Ejemplo 130, y opcionalmente la formación de sal utilizando las
 condiciones de reacción como se describen, por ejemplo, en la
 Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US-A-5,
 559,111, véase en particular el Ejemplo 83.

20 **Ejemplo 19:** 4-benciloxi-butiraldehído.



25 Se sigue un procedimiento como es descrito por Rychnovsky

905

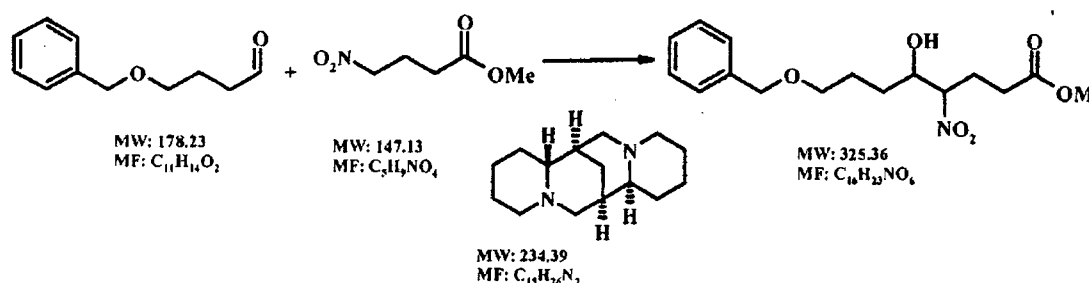
(Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 2822-2826).

A una solución agitada del 4-benciloxi-butan-1-ol (50) (10.28 gramos, 57 milimoles) en dicloro-metano (570 mililitros) a 0°C, se le agregan bromuro de potasio (1.36 gramos, 11.4 milimoles, en 23 mililitros de agua), Tempo (0.178 gramos, 1.14 milimoles), y luego se agrega una mezcla de hipoclorito de sodio (9.1 por ciento de cloro disponible, 50 mililitros, 80 milimoles), agua (64 mililitros), y una solución acuosa de bicarbonato de sodio (al 8 por ciento, 114 mililitros). La mezcla bifásica color naranja se agita vigorosamente hasta que se desvanece el color naranja (30 minutos). Las fases se separan, y la capa acuosa se extrae con dicloro-metano. Los orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran, para proporcionar un aceite color naranja.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ_H (ppm) 9.80 (1H, s, CHO), 7.38-7.29 (5H, m, Ar-H), 4.50 (2H, s, Ph-CH₂O), 3.52 (2H, t, J 6 Hz), 2.56 (2H, dt, J 1.6 Hz, 7.1Hz), 1.97 (2H, qu, J 7.1Hz).

Ejemplo 20: Metil-éster del ácido 8-benciloxi-5-hidroxi-4-nitro-octanoico.



El 4-benciloxi-butanal (1.463 gramos, 8.2 milimoles), 4-nitro-butirato de metilo (1.29 gramos, 8.8 milimoles), y (-)esparteína (206 miligramos, 0.88 milimoles), se combinan y se agitan a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agrega EtOAc (5 mililitros), y la solución se filtra a través de sílice. El solvente se remueve al vacío, para proporcionar un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6)

δ_{H} (ppm) 7.36-7.26 (5H, m, Ar-H), 5.44/5.40 (1H, d, J 6.7 Hz, OH, sin+anti), 4.59-4.50 (1H, m, CHNO_2), 4.45/4.44 (2H, s, Ar- CH_2O , sin+anti), 3.91-3.76 (1H, m, CHOH), 3.60 (3H, s, OCH_3), 3.44 (2H, t, J 6.1Hz, OCH_2R), 2.43-2.25 (2H, m), 2.21-1.97 (2H, m), 1.83-1.34 (4H, m).

^{13}C RMN (150 MHz, DMSO- d_6)

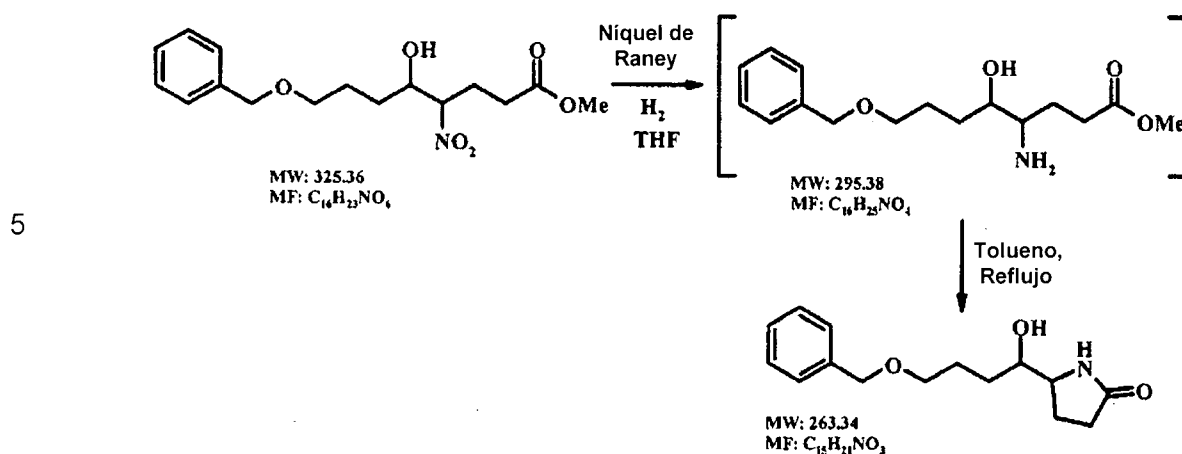
δ_{C} (ppm) 172.41/172.10 ($\text{C}=\text{O}$), 138.66, 128.24, 127.44, 127.42, 127.36, 92.23/91.13 (CHNO_2), 71.78/71.51 (CHOH), 70.80(ArCH_2O), 69.34/69.27 (OCH_2R), 51.56/51.50, 29.93/29.83, 29.58/29.53, 25.58, 24.93/24.87.

LRMS (ES+) m/z (ión, intensidad) 343 (23, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 326 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

(ES-) m/z (ión, intensidad) 324 (100, $[\text{M}-\text{H}]^+$).

FTIR ν_{max} (puro, cm^{-1}) 3435 (br, OH), 3088 (w), 3064 (w), 3031 (w), 2954 (m), 2863 (m), 1737 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1550 (s, NO_2), 1453 (m), 1439 (m), 1365 (m), 1205 (m), 1175 (m), 1098 (m), 741 (m), 700 (m).

Ejemplo 21: 5-(4-benciloxi-1-hidroxi-butil)-pirrolidin-2-ona.



10 2.0 gramos (6.21 milimoles) del éster del experimento anterior (Ejemplo 20) en tetrahidrofurano (40 mililitros) se hidrogenan (1 atmósfera, a temperatura ambiente) en la presencia de níquel de Raney (1 gramo). Una vez que se completa la reacción, se decanta el tetrahidrofurano, y el catalizador se lava con tetrahidrofurano (25

15 mililitros, tres veces). El solvente se remueve al vacío. La TLC muestra una mancha positiva de ninhidrina, que indica que la ciclación está incompleta. El residuo se pone a reflujo en tolueno (50 mililitros) durante 3 horas. El solvente se remueve para proporcionar un aceite color café. El residuo se disuelve en EtOAc (10 mililitros), y

20 se filtra a través de gel de sílice, eluyendo con EtOAc, luego con metanol para eluir el producto. El solvente se remueve para proporcionar el producto deseado como un aceite color café.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6)

25 δ_H (ppm). 7.58+7.50 (1H, s, NH, sin+anti), 7.33-7.25 (5H, m, Ar-H), 4.69 (1H, d, OH), 4.43 (2H, s, OCH_2Ar), 3.41

(2H, t, J 6.6 Hz, OCH_2R), 3.28 (1H, m, CHNH), 3.21 (1H, m, CHOH), 2.20-1.82 (4H, m, lactama- CH_2 , dos veces), 1.61-1.14 (4H, m, alquilo- CH_2 , dos veces).

^{13}C RMN (150 MHz, DMSO-d_6)

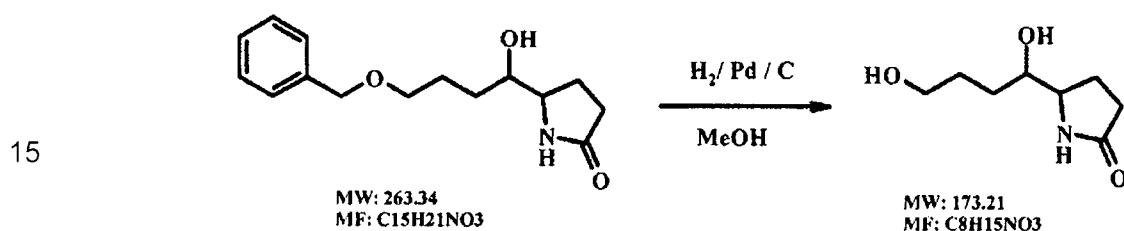
5 δ_c (ppm) 176.95 (C=O), 138.69, 128.10, 127.39, 127.29, 72.94, 71.77, 69.69, 58.34, 30.42, 29.14, 25.69, 21.46.

LRMS (ES+) m/z (ión, intensidad) 264 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

FTIR

10 ν_{max} (puro, cm^{-1}) 3306 (br, OH + NH), 3089 (w), 3064 (w), 3031 (w), 2931 (m), 2861 (m), 1685 (s, C=O), 1496 (w), 1454 (m), 1363 (m), 1276 (br), 1098 (s), 1077 (s), 739 (m), 699 (m).

Ejemplo 22: 5-(1,4-dihidroxi-butil)-pirrolidin-2-ona.



20 0.91 gramos (3.46 milimoles) del benciloxi-éter del experimento anterior (Ejemplo 21) en MeOH (20 mililitros) se hidrogenan (1 atmósfera, a temperatura ambiente) con paladio sobre carbón como catalizador (200 miligramos). Una vez que se completa la reacción, la filtración del catalizador es seguida por la remoción del solvente al vacío, para proporcionar el producto deseado.

^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6)

25 δ_H (ppm) 7.55/7.49 (1H, s, NH, sin+anti), 4.67 (1H, t, J 5.6 Hz, CHOH), 4.39 (1H, q, J 5.3 Hz, CHOH), 3.38 (2H,

q, J 6.0 Hz, CH₂OH), 3.25-3.20 (1H, m, CHOH), -2.13-1.85 (4H, m), 1.73-1.53 (2H, m), 1.45-1.35 (2H, m), 1.27-1.18 (1H, m).

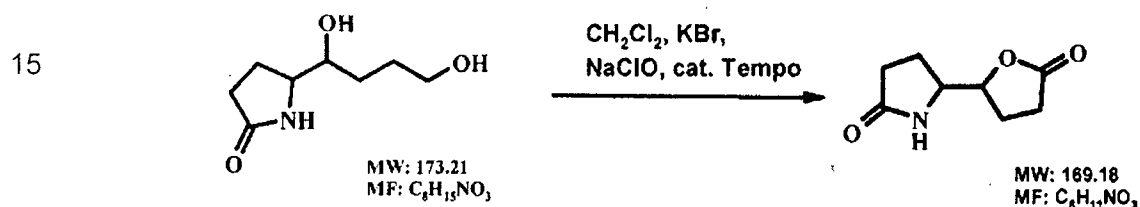
¹³C RMN (150 MHz, DMSO-d₆)

5 δ_c (ppm) 176.91 (C=O), 73.23/71.91 (CHOH), 60.85, 30.18, 29.83, 28.94, 23.01, 21.27.

LRMS (ES+) ^{m/z} (ión, intensidad) 369 (3, [2M+Na]⁺), 347 (19, [2M+H]⁺), 174 (100, [M+H]⁺), 156 (12, [M-H₂O]⁺).

10 FTIR ν_{max} (puro, cm⁻¹) 3326 (br, OH), 2942 (m), 2877 (m), 1678 (s, C=O), 1442 (m), 1422 (m), 1284 (m), 1059 (m, C-O), 1009 (w).

Ejemplo 23: Oxidación hasta la lactama-lactona insustituida:
5-85-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-pirrolidin-2-ona



3.0 gramos (17.3 milimoles) de una mezcla isomérica de lactama-diol del experimento anterior (Ejemplo 22) se disuelven en una mezcla bifásica de 52 mililitros de una solución acuosa de KaHCO₃ (al 14 por ciento), y 10 mililitros de una solución de KBr (al 25 por ciento), y luego se agrega Tempo (0.1 gramos) en 2 mililitros de tolueno. Esta emulsión se agita rápidamente, y se enfría hasta 0-5°C. A esta emulsión se le agrega, durante 20 minutos a 0°C con agitación, por medio de un embudo de goteo, una solución

20

25

blanqueadora de NaClO (contenido de cloro del 8.5 por ciento de acuerdo con la titulación, 82.3 milimoles de NaClO, 4.75 equivalentes) con respecto al material de partida. La emulsión se agita durante 2 horas adicionales. Entonces la mezcla de reacción se

5 apaga con una solución acuosa de tiosulfato al 10 por ciento, y se continúa la agitación durante 30 minutos. Luego el pH se ajusta a 4 con HCl acuoso 6M. La fase acuosa se extrae entonces primero con acetato de etilo y luego con dicloro-metano (50 mililitros, ocho veces), para aislar el producto de la fase acuosa. Los extractos de

10 CH₂Cl₂ que contienen al producto se combinan y se evaporan, para dar un aceite, el cual se trata con dietil-éter (20 mililitros), para dar cristales blancos, los cuales se filtran y se secan. De acuerdo con la RMN, el material cristalino es una mezcla de los dos posibles estereoisómeros, el estereoisómero-*sin* y el diaestereoisómero-*anti*

15 en una proporción de 1:1. P. f. de la mezcla de isómeros: 130-133°C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), de la mezcla de diaestereómeros *sin-anti* (1:1) δ_H (ppm) 6.5-6.35 (1 H, br.s, NH-amida), 4.52-4.45 (0.5H, br.m, OC-H, *sin*), 4.42-4.33 (0.5H, q, OC-H, *anti*), 4.02-3.95 (0.5H, br.m, NC-H, *sin*), 3.78-3.70 (0.5H, q, NC-H, *anti*), 2.65-2.55 (2H, m, -CH₂), 2.50-2.25 (4H, br.m, -CH₂), 2.10-1.80 (2H, br.m, -CH₂).

20

LRMS [MH-H]⁺: 170, MH⁺ - CO = 142, [2M + H]⁺ = 339.

FTIR ν_{max} (puro, cm⁻¹) 3252 (br, NH), 2940 (m, CH_{alifático}), 1773 (s, lactona) 1687 (s, lactama), 1464 (w) 1432 (w), 1289

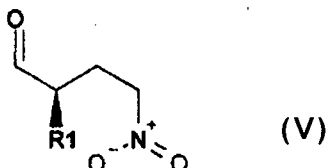
25 (m), 1270 (m), 1189 (m, C-O), 1148.

211

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (V):

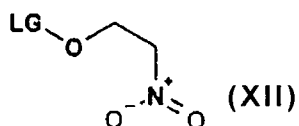
5



10 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, o una sal del mismo,

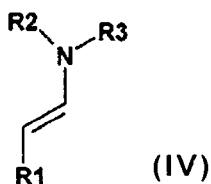
comprendiendo este proceso una reacción de nitro-adición de Michael organocatalítica del nitro-etileno o un precursor del mismo de la Fórmula (XII), o sales del mismo:

15



20 en donde -O-LG es un grupo saliente que se elimina bajo las condiciones de reacción, para revelar el nitro-etileno, con un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal del mismo:

25



212

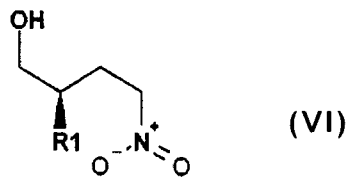
en donde:

R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

R2 y R3, junto con el átomo de nitrógeno, forman una fracción de amina quirál.

2. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal del mismo,

10



en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo,

el cual comprende el proceso de la preparación del (V) de acuerdo con la reivindicación 1, y el cual comprende además la reducción del compuesto de la Fórmula (V) para obtener el compuesto de la Fórmula (VI).

3. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en donde el compuesto de la Fórmula (IV), o la sal del mismo, se prepara *in situ* o en un paso separado, sometiendo a un compuesto de la Fórmula (II), o una sal del mismo:

25



en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de

carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

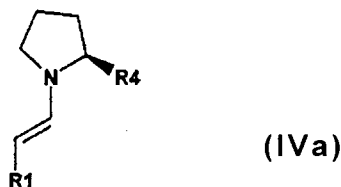
con una amina quiral de la Fórmula (III), o una sal de la misma:



en donde R2 y R3, junto con el átomo de nitrógeno, forman una fracción de amina quiral.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la amina quiral de la Fórmula (III), o una sal de la misma, es un catalizador derivado de pirrolidina quiral adecuado para las reacciones de Michael asimétricas.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de la Fórmula (IV), o una sal del mismo, es un compuesto que tiene la Fórmula (IVa), o una sal del mismo:



en donde:

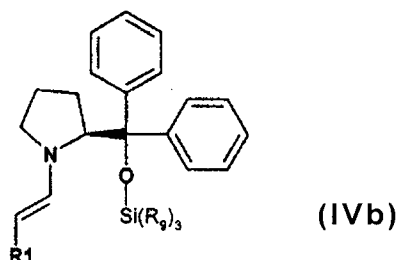
R4 es carboxilo, amido, N-(alquilo de 2 a 7 átomos de carbono insustituido, mono- o di-sustituido)-amido, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido, o tetrazolilo;

y R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo.

6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de la Fórmula (IV), o una sal del mismo, es un compuesto que tiene la Fórmula (IVb), o una sal del mismo:

5



en donde R9 es, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo.

10

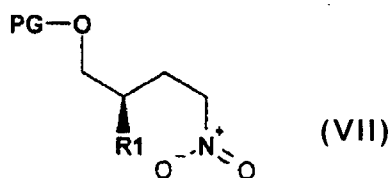
7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R1 es isopropilo.

8. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en donde cualquiera de los pasos, o todos los pasos, se llevan a cabo en un proceso de flujo continuo.

15

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (VII):

20

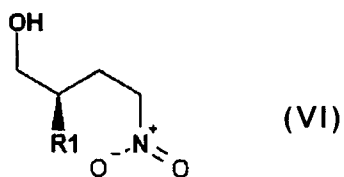


en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y PG es un grupo protector de hidroxilo, o una sal del mismo, comprendiendo este proceso proteger a la funcionalidad de hidroxilo de un

25

215

compuesto de la Fórmula (VI), o una sal del mismo:



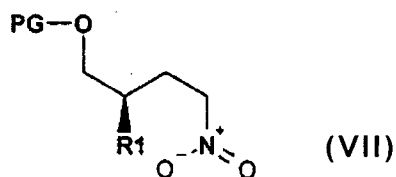
5

en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, con un grupo protector.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde PG es bencilo.

10

11. Un compuesto de la Fórmula (VII):



15

en donde:

R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

PG es un grupo protector de hidroxilo;

o una sal del mismo.

20

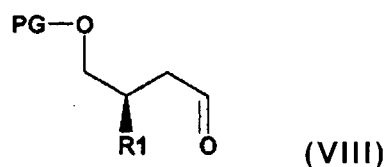
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R1 es isopropilo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, en donde PG es bencilo.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (VIII):

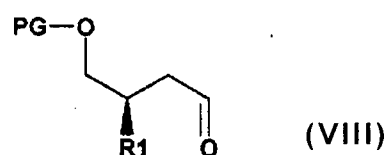
25

716



5 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula (VII), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso una reacción de Nef del compuesto de la Fórmula (VII) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para convertir la funcionalidad de nitro hasta una funcionalidad de aldehído.

15. Un compuesto de la Fórmula (VIII):



15 en donde:

R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

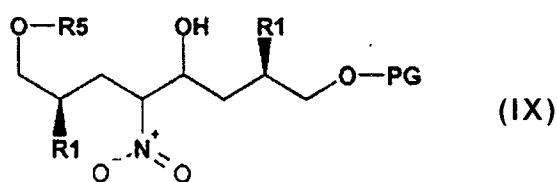
PG es un grupo protector de hidroxilo;

o una sal del mismo.

20 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R1 es isopropilo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16, en donde PG es bencilo.

25 18. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (IX):



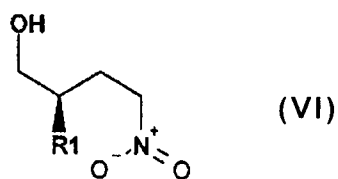
5 en donde ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro,
y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de
3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

R5 es hidrógeno o PG;

10 y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula
(VII), en donde ambos PG pueden ser iguales o diferentes, o una sal
del mismo,

comprendiendo este proceso una reacción de nitro-aldol
(Henry) de:

15 - un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal del
mismo:



20 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de
carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, cuando
R5 es H, o

- un compuesto de nitro O-protegido de la Fórmula
(VII) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13,
cuando R5 es PG,

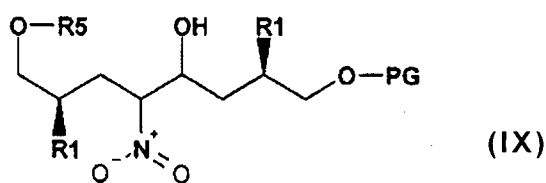
25 junto con el aldehído de la Fórmula (VIII), de acuerdo con

7/6

cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17.

19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 18, el cual utiliza un catalizador quiral seleccionado a partir de catalizadores de metales y orgánicos.

5 20. Un compuesto de la Fórmula (IX):



en donde:

10 ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

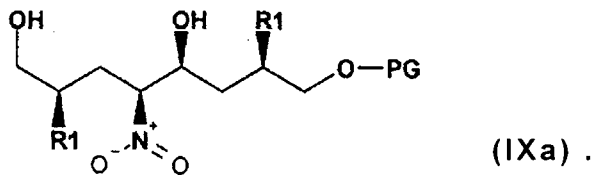
R5 es hidrógeno o PG;

PG es un grupo protector de hidroxilo, y en donde ambos
15 PG pueden ser iguales o diferentes;
o una sal del mismo.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R1 es isopropilo.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en
20 donde PG es bencilo.

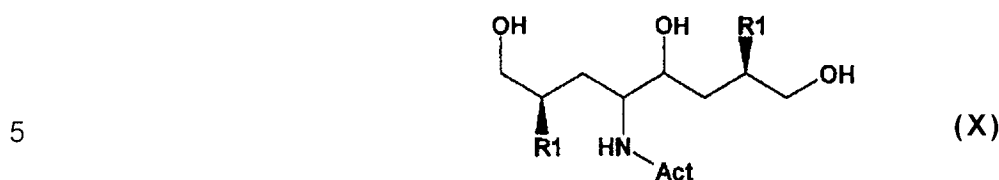
23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, el cual tiene la Fórmula (IXa):



25

219

24. Un proceso para la preparación de un compuesto de la
Fórmula (X):



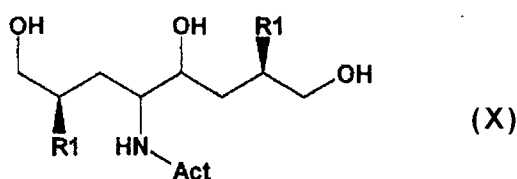
10 en donde ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato, o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la hidrogenación de la funcionalidad de nitro del compuesto de la Fórmula (IX) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, hasta una amina.

15 25. El proceso de acuerdo con la reivindicación 24, el cual comprende, como un paso concomitante o separado, la remoción de los grupos protectores PG, para revelar la funcionalidad de hidroxilo.

20 26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 24 ó 25, el cual comprende, como un paso concomitante o separado, la introducción del grupo activador Act sobre la funcionalidad de amina.

27. El proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el compuesto de la Fórmula (X) se obtiene en una síntesis de un solo recipiente, empleando hidrogenación en la presencia de (Act)₂O, tal como (Boc)₂O.

25 28. Un compuesto de la Fórmula (X):



5 en donde:

ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo; y

10 Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato,

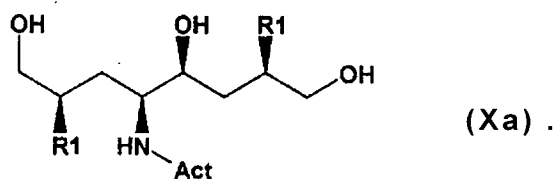
o una sal del mismo.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde R1 es isopropilo.

15 30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 ó 29, en donde R1 es bencilo.

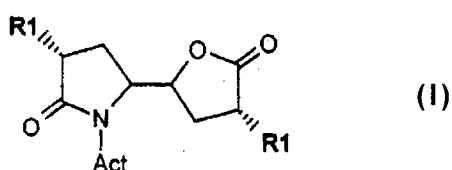
31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en donde Act es Boc.

20 32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, el cual tiene la Fórmula (Xa):



25 33 Un proceso para la preparación de un compuesto de la

Fórmula (I):



5 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es como se define para un compuesto de la Fórmula (X), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la oxidación selectiva de los alcoholes primarios del compuesto de la Fórmula (X), de acuerdo con
10 cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, para efectuar el cierre de anillo doble hasta la lactona-lactama.

34. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (VIII):



15 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula (VII), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la reducción de la funcionalidad
20 de nitrilo de un compuesto de la Fórmula (XIV):

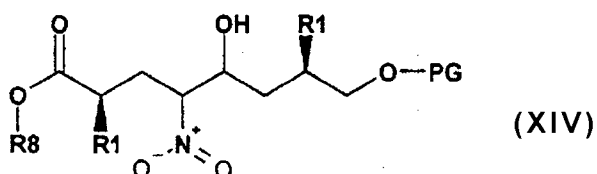


25 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de

carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula (VII), o una sal del mismo,

hasta una funcionalidad de aldehído.

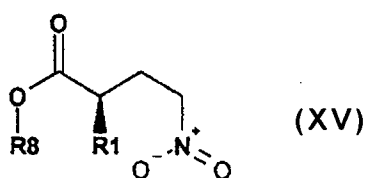
- 5 35. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XVI):



10

en donde ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, R8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula (VII), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso una reacción de nitro-aldol (Henry) de un compuesto de nitro de la Fórmula (XV):

20



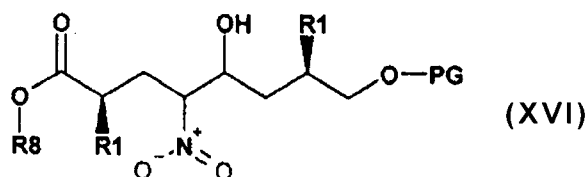
en donde R8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y PG es un grupo protector de hidroxilo, o una sal del mismo, junto con el aldehído de la Fórmula

25

(VIII), de acuerdo con las reivindicaciones 15 a 17.

36. Un compuesto de la Fórmula (XVI):

5



en donde:

ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

10

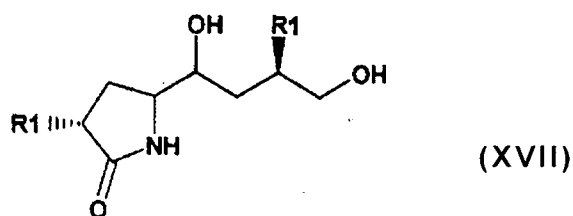
R8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

PG es un grupo protector de hidroxilo;

o una sal del mismo.

37. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XVII):

15

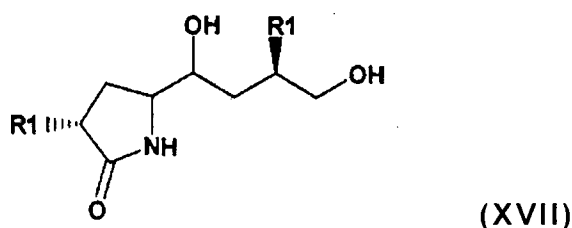


en donde ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la hidrogenación de la funcionalidad de nitro del compuesto de la Fórmula (XVI) de acuerdo con la reivindicación 36, para efectuar el cierre de anillo con el fin de formar la lactama.

25

38. El proceso de acuerdo con la reivindicación 37, el cual comprende, como un paso concomitante o separado, la remoción de grupo protector PG, para revelar la funcionalidad de hidroxilo.

39. Un compuesto de la Fórmula (XVII):

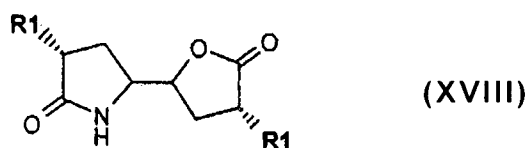


en donde:

10 ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

o una sal del mismo.

40. Un proceso para la preparación de un compuesto de la
15 Fórmula (XVIII):

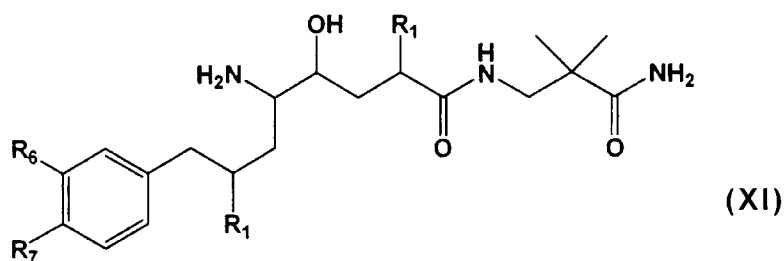


20 en donde cada R1 es, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la oxidación selectiva del alcohol primario del compuesto de la Fórmula (XVII) de acuerdo con la reivindicación 39, para efectuar el cierre de anillo hasta la lactona-lactama.

25 41. Un proceso para la preparación de un compuesto de la

Fórmula (XI):

5



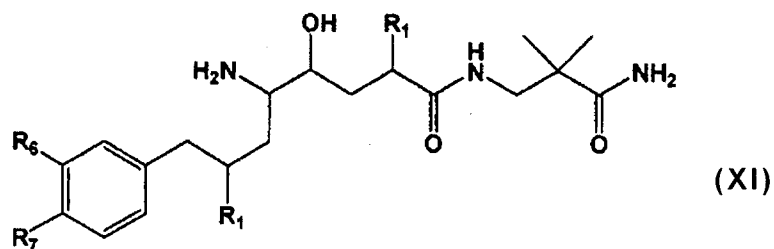
en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, R6 es halógeno, hidroxilo, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R7 es halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea individualmente o bien en cualquier combinación:

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (V) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, y 5 a 8;
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VI) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8;
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VII) de acuerdo con las reivindicaciones 9 ó 10;
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VIII) de acuerdo con las reivindicaciones 14 ó 34;
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (IX) de acuerdo con las reivindicaciones 18 ó 19;

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (X) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27; y

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 33.

5 42. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XI):



10

en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, R6 es halógeno, hidroxilo, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquiloxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R7 es halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea individualmente o bien en cualquier combinación:

15

20

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (V) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, y 5 a 8;

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VI) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8;

25

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VII) de acuerdo con las reivindicaciones 9 ó 10;

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VIII) de acuerdo con las reivindicaciones 14 ó 34;

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (XVI) de acuerdo con la reivindicación 35;

5 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula (XVII) de acuerdo con la reivindicación 37; y

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (XVIII) de acuerdo con la reivindicación 40.

43. El proceso de acuerdo con la reivindicación 41, el cual
10 comprende los pasos de:

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (V) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, y 5 a 8, y/o

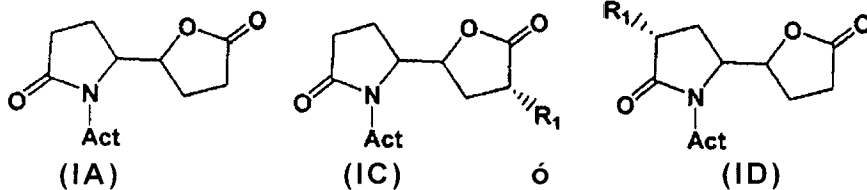
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (IX) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 ó 19.

15 44. El proceso de acuerdo con la reivindicación 42, el cual comprende los pasos de:

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (V) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, y 5 a 8; y/o

20 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula (XVI) de acuerdo con la reivindicación 35.

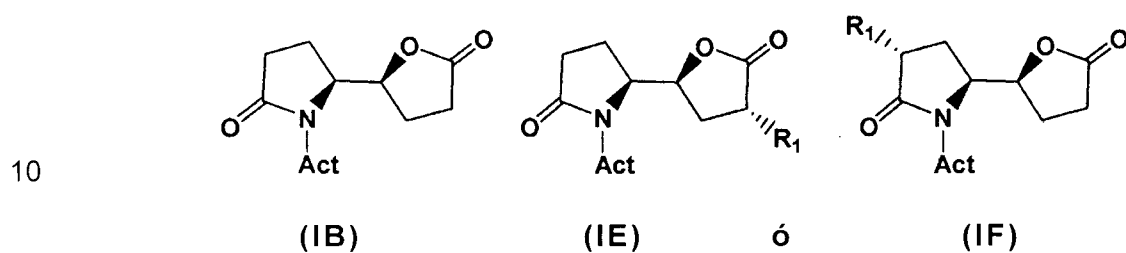
45. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal del mismo, el cual tiene una de las siguientes estructuras:



25

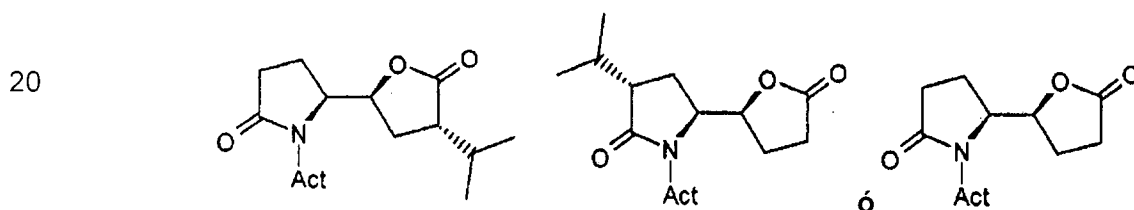
en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato.

46. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 45, el cual tiene una de las siguientes estructuras:



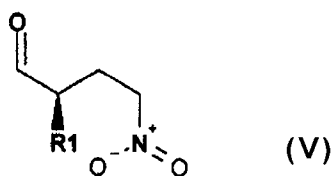
en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato.

47. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal del mismo, el cual tiene una de las siguientes estructuras:



en donde Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato.

48. Un compuesto de la Fórmula (V):



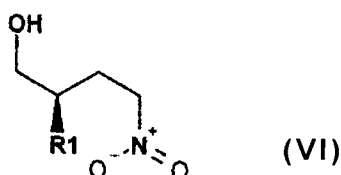
5

en donde:

R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;
o una sal del mismo.

49. Un compuesto de la Fórmula (VI):

10



en donde:

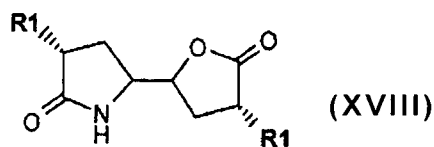
R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;
o una sal del mismo.

15

50. El compuesto de la Fórmula (V) o (VI) de acuerdo con las reivindicaciones 49 ó 50, en donde R1 es isopropilo.

51. Un compuesto de la Fórmula (XVIII):

20

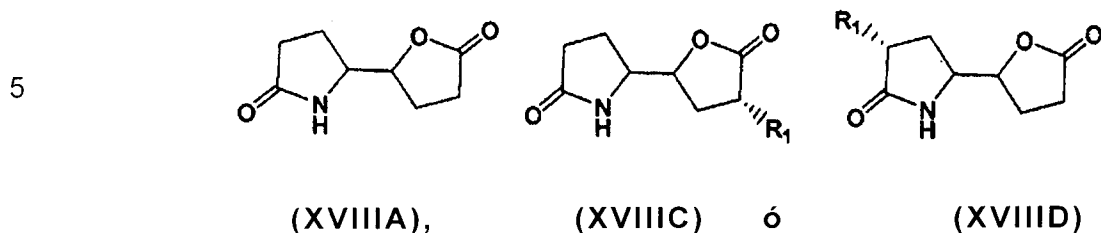


en donde cada R1 es, independientemente uno de otro,
hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8

25

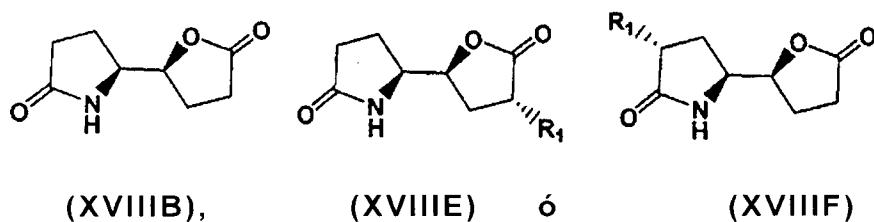
átomos de carbono, o bencilo, o una sal del mismo.

52. Un compuesto de la Fórmula (XVIII) de acuerdo con la reivindicación 51, el cual tiene una de las siguientes estructuras:



10 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato.

15 53. Un compuesto de la Fórmula (XVIII) de acuerdo con las reivindicaciones 51 ó 52, el cual tiene una de las siguientes estructuras:



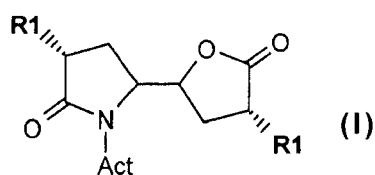
20 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato.

25

RESUMEN

La invención se refiere a un proceso novedoso, a pasos del
proceso novedosos, y a intermediarios novedosos útiles en la
5 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 (I):

10



o una sal del mismo, en donde R1, así como Act, son como se
definen en la memoria descriptiva, y a procesos para la fabricación
15 de este compuesto, así como de los intermediarios en este proceso.

* * * * *

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/053891

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C231/12 C07C231/18 C07C237/20 C07C271/16 C07C205/15
C07C205/29 C07C205/45 C07C205/51 C07D207/16 C07D207/26
C07C47/277 C07D403/04 C07F7/18

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 C07F

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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HURD C D ET AL: "RING-CHAIN TAUTOMERISM OF HYDROXY ALDEHYDES" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY; AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 74, 5 November 1952 (1952-11-05), pages 5324-5329, XP009069590 ISSN: 0002-7863 page 5327, column 2, line 9: 4-methoxybutanal ----- -/--	15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C:☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2008

Date of mailing of the international search report

24/06/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/053891

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 678 503 A1 (CIBA GEIGY AG [CH] NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]) 25 October 1995 (1995-10-25) cited in the application claims 31,37	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	HAUG, BENGT ERIK ET AL: "Synthesis of a Gln-Phe Hydroxy-ethylene Dipeptide Isostere" ORGANIC LETTERS , 6(25), 4783-4786 CODEN: ORLEF7; ISSN: 1523-7060, 2004, XP002450587 page 4785; scheme 5	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	MELCHIORRE, PAOLO ET AL: "Direct Enantioselective Michael Addition of Aldehydes to Vinyl Ketones Catalyzed by Chiral Amines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 68(11), 4151-4157 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 2003, XP001160393 page 4154, column 2, line 23 - line 24 page 4154, column 2, compound 5' page 4155, compounds 5'', 5a, 5b	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	HAYASHI, YUJIRO ET AL: "Diphenylprolinol silyl ethers as efficient organocatalysts for the asymmetric Michael reaction of aldehydes and nitroalkenes" ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITIO, 44(27), 4212 -4215 CODEN: ACIEF5; ISSN: 1433-7851, 2005, XP002450579 cited in the application page 4214, scheme 2 page 4214, column 2, line 1 - line 3 page 4214; table 2 ----- -/--	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/053891

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MITCHELL, CLAIRE E. T. ET AL: "A homo-proline tetrazole as an improved organocatalyst for the asymmetric Michael addition of carbonyl compounds to nitro-olefins" SYNLETT, (4), 611 -614 CODEN: SYNLES; ISSN: 0936-5214, 2005, XP002450580 cited in the application page 612; figure 2 page 613; table 3; compound 17 -----	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	ANDREY, OLIVIER ET AL: "The use of N-alkyl-2,2'-bipyrrolidine derivatives as organocatalysts for the asymmetric Michael addition of ketones and aldehydes to nitroolefins" ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, 346(9 + 10), 1147-1168 CODEN: ASCAF7; ISSN: 1615-4150, 2004, XP002450581 cited in the application page 1155; table 9 page 1156, scheme 13 -----	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	BARLUENGA, JOSE ET AL: "[3+2] Cycloaddition of Fischer Alkenyl Carbene Complexes to Enamines: An Efficient Asymmetric Approach to Cyclopentanoids" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 121(18), 4516-4517 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1999, XP002450582 page 4517, scheme 2, compounds 9a,b -----	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	ITO, YOSHIHIKO ET AL: "Trimethylchlorosilane induced ring opening of 2-alkyloxazolidines to enamine derivatives" TETRAHEDRON LETTERS, 26(43), 5303-6 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1985, XP002450583 page 5305; table 3; compounds 6A,6B ----- -/--	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/053891

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHECHTER, HAROLD ET AL: "Addition, reactions of nitroalkanes with acrolein and methyl vinyl ketone. Selective reduction of nitrocarbonyl compounds to nitrocarbinols" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 74, 3664 -8 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1952, XP002450584 page 3666, table 1: 4-nitro-1-butanal and table 2: 4-nitro-1-butanol	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	SCHLINCK, JULIUS: "Pyrrolidine" BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, 32, 947-58 FROM: J. CHEM. SOC., ABSTR. 76, I, 539-41 1899 CODEN: BDCGAS, 1899, XP002450585 page 948, line 8 - line 22	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	ZHI, CHENGXIN ET AL: "Synthesis of Substituted 6-Anilinouracils and Their Inhibition of DNA Polymerase IIIC and Gram-Positive Bacterial Growth" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 46(13), 2731 2739 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2003, XP002450586 page 2736, column 1, line 9 - line 20	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
P,X	WO 2007/045420 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SEDELMEIER GOTTFRIED [DE]) 26 April 2007 (2007-04-26) page 18, scheme 1 claims 1-4 page 60, compound IIa	1-53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/053891

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0678503	A1	25-10-1995	AT 183997 T 15-09-1999
		AU 699616 B2 10-12-1998	
		AU 1642195 A 26-10-1995	
		BR 1100656 A3 06-06-2000	
		CA 2147056 A1 19-10-1995	
		CN 1117960 A 06-03-1996	
		CN 1550491 A 01-12-2004	
		CY 2208 A 08-11-2002	
		CZ 9500976 A3 15-11-1995	
		DE 59506707 D1 07-10-1999	
		DE 122007000071 I1 31-01-2008	
		DK 678503 T3 20-03-2000	
		ES 2137478 T3 16-12-1999	
		FI 951771 A 19-10-1995	
		GR 3031997 T3 31-03-2000	
		HK 1070881 A1 19-01-2007	
		HU 74074 A2 28-10-1996	
		HU 71701 A2 29-01-1996	
		IL 113403 A 24-07-2001	
		JP 3240322 B2 17-12-2001	
		JP 8081430 A 26-03-1996	
		LU 91373 A9 31-12-2007	
		NL 300296 I1 03-12-2007	
		NO 951441 A 19-10-1995	
		NO 2007011 I1 11-12-2007	
		NZ 270936 A 24-06-1997	
		TW 402582 B 21-08-2000	
		US 5559111 A 24-09-1996	
		ZA 9503050 A 08-11-1995	
		ZA 9503051 A 18-10-1995	
		ZA 9503052 A 18-10-1995	
WO 2007045420	A	26-04-2007	AR 058089 A1 23-01-2008
		AU 2006303489 A1 26-04-2007	
		CN 101111493 A 23-01-2008	



No. 09-107976- -00000-0000

Fecha: 2009-10-01 16:16:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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 ☐

Claudia M. Nieto Cortés
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

126

cianuros de metales, por ejemplo, NaCN, LiCN, KCN, ó N(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)₄CN. Un ejemplo preferido del reactivo es NaCN. La reacción tiene lugar de preferencia en un solvente inerte, más preferiblemente en sulfóxido de dimetilo, N,N'-dimetilformamida, NMP, glima, diglima, o tetrahidrofurano. El tiempo de reacción y la temperatura se seleccionan de tal manera que se lleve la reacción hasta completarse en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente, la reacción se puede conducir desde 0°C hasta la temperatura de reflujo, de preferencia de 10°C a 120°C, más preferiblemente de 20°C a 100°C, tal como de 50°C a 90°C, durante 1 hora a 5 horas, de preferencia de 2 minutos a 3 horas, más preferiblemente durante 3 horas.

Por consiguiente, un compuesto de la Fórmula (XIV):



en donde R1 es como se define para un compuesto de la Fórmula (I), y PG es un grupo protector de hidroxilo, o una sal del mismo, es un valioso intermediario del proceso para la preparación de los inhibidores de renina, tales como alisquireno, de una manera eficiente. Por consiguiente, estos compuestos también forman una modalidad de la invención.

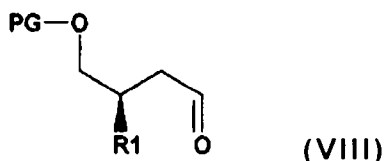
Las definiciones para R1 y PG, incluyendo las preferidas, son como se definen para los compuestos de la Fórmula (I), y como se describen en lo anterior, respectivamente. Por lo tanto, R1 es de

129

preferencia isopropilo. PG es de preferencia bencilo.

Más aún, en una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, el proceso para la preparación de un compuesto

5 de la Fórmula (VIII):



en donde R1 es como se define para un compuesto de la

10 Fórmula (I), y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula (VII), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la reducción de la funcionalidad de nitrilo de un compuesto de la Fórmula (XIV) como se define anteriormente, para convertir la funcionalidad de nitrilo hasta una funcionalidad de aldehído.

15 La reducción de un nitrilo hasta un aldehído es bien conocida por una persona experta en este campo, y se describe, por ejemplo, en J. Organic Chemistry, 24, 627 (1959), J. Organic Chemistry, 46, 5250 (1981), y Tetrahedron Letters, 32, 4115 (1991). La reducción típicamente tiene lugar en la presencia de una fuente de H⁻

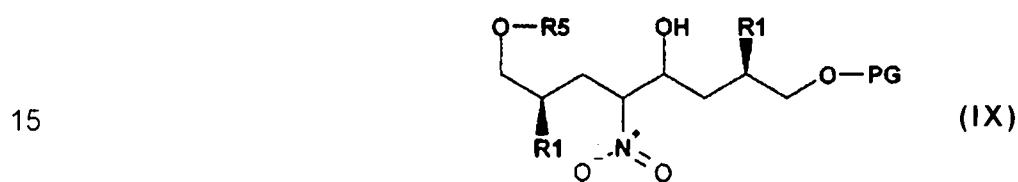
20 seleccionada a partir de hidruros, por ejemplo, DIBAH. Un ejemplo preferido del reactivo es de DIBAH. La reacción tiene lugar de preferencia en un solvente inerte, más preferible en dicloro-metano, hexano, heptano, ciclohexano, tolueno, o tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos. El tiempo de reacción de la temperatura se

25 seleccionan de tal manera que se lleve la reacción hasta completarse

en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente, la reacción se puede conducir desde -20°C hasta la temperatura de reflujo, de preferencia de -10°C a 50°C, más preferiblemente de -5°C a 30°C, tal como a 0°C, durante 30 minutos a 5 horas, de preferencia de 1 minuto a 3 horas, y muy preferiblemente durante 2 horas.

Como se menciona anteriormente, el aldehído de la Fórmula (VIII) es un material de partida para la reacción de nitro-aldol.

Por lo tanto, en una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, el proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (IX):



en donde ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I); R5 es hidrógeno o PG; y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula (VII); en donde ambos PG pueden ser iguales o diferentes, o una sal del mismo, comprendiendo este proceso una reacción de nitro-aldol (Henry) del compuesto de nitro de la Fórmula (VI), como se define anteriormente, cuando R5 es H, o del compuesto de nitro O-protegido de la Fórmula (VII) como se define anteriormente, cuando R5 es PG, junto con el aldehído de la Fórmula (VIII), como se

20

25

79

define en lo anterior.

De una manera preferible, los reactivos son el aldehído de la Fórmula (VIII), y el compuesto de nitro de la Fórmula (VI), para obtener un compuesto de la Fórmula (IX), en donde R5 es H. De una manera alternativa, los reactivos son el aldehído de la Fórmula (VIII),
5 y el compuesto de nitro O-protegido de la Fórmula (VII), para obtener un compuesto de la Fórmula (IX), en donde R5 es PG, en donde ambos PG en el compuesto de la Fórmula (IX) son de preferencia iguales, de tal manera que se pueden remover en un solo paso. De
10 una manera preferible, PG en este caso es bencilo.

Dependiendo de la naturaleza de los reactivos de las Fórmulas (VI) o (VII) y (VIII) utilizadas, los R1 pueden ser iguales o diferentes. De preferencia, son iguales, y son como se definen en la presente, por ejemplo, son ambos isopropilo.

15 Las condiciones de reacción para la reacción de nitro-aldol (Henry) están bien documentadas en la literatura, y se pueden adoptar las condiciones y los catalizadores como se ilustran en los siguientes procedimientos de la literatura:

Alguna literatura para reacciones catalíticas de metales y de nitro-aldol organocatalíticas:
20

1) F. A. Luzzio, Tetrahedron, 57, 915-945 (2001); revisión general.

2) N. C. Barua y colaboradores, Tetrahedron: Asym. 17, 3315 (2006); revisión general, Henry asimétrica.

25 3) K. Nagasawa y colaboradores, Adv. Synth. Catal., 347,

130

1643 (2005); organocatalítica.

4) H. Hiemstra y colaboradores, *Ang. Chem., Int. Ed.*, 45, 929 (2006); organocatalítica.

5) Y. Takemoto y colaboradores, *Chem. Eur. J.*, J2, 466 (2006); organocatalítica, Aza-Henry.

6) H. Maheswara y colaboradores, *Chem. Commun.*, 4066 (2006); catalizador de Cu-II-esparteína.

7) K. Nagasawa y colaboradores, *Eur. J. Org. Chem.*, 2894 (2006); organocatalítica (sin. alta).

8) M. Shibasaki y colaboradores, *Chem. Rev.*, 102, 2187-2209 (2002); catalizador de La-Li-BINOL.

9) B. Trost y colaboradores, *Org. Lett.*, 4, 2621 (2002); catalizador de Zn-Ligando.

10) D. Evans y colaboradores, *J. A. C. S.*, 125, 12692 (2003); catalizador de Cu-BOX-Ligando.

11) C. Palomo y colaboradores, *Angew. Chem.*, 117, 3949 (2005); catalizador de Zn-NME-Ligando.

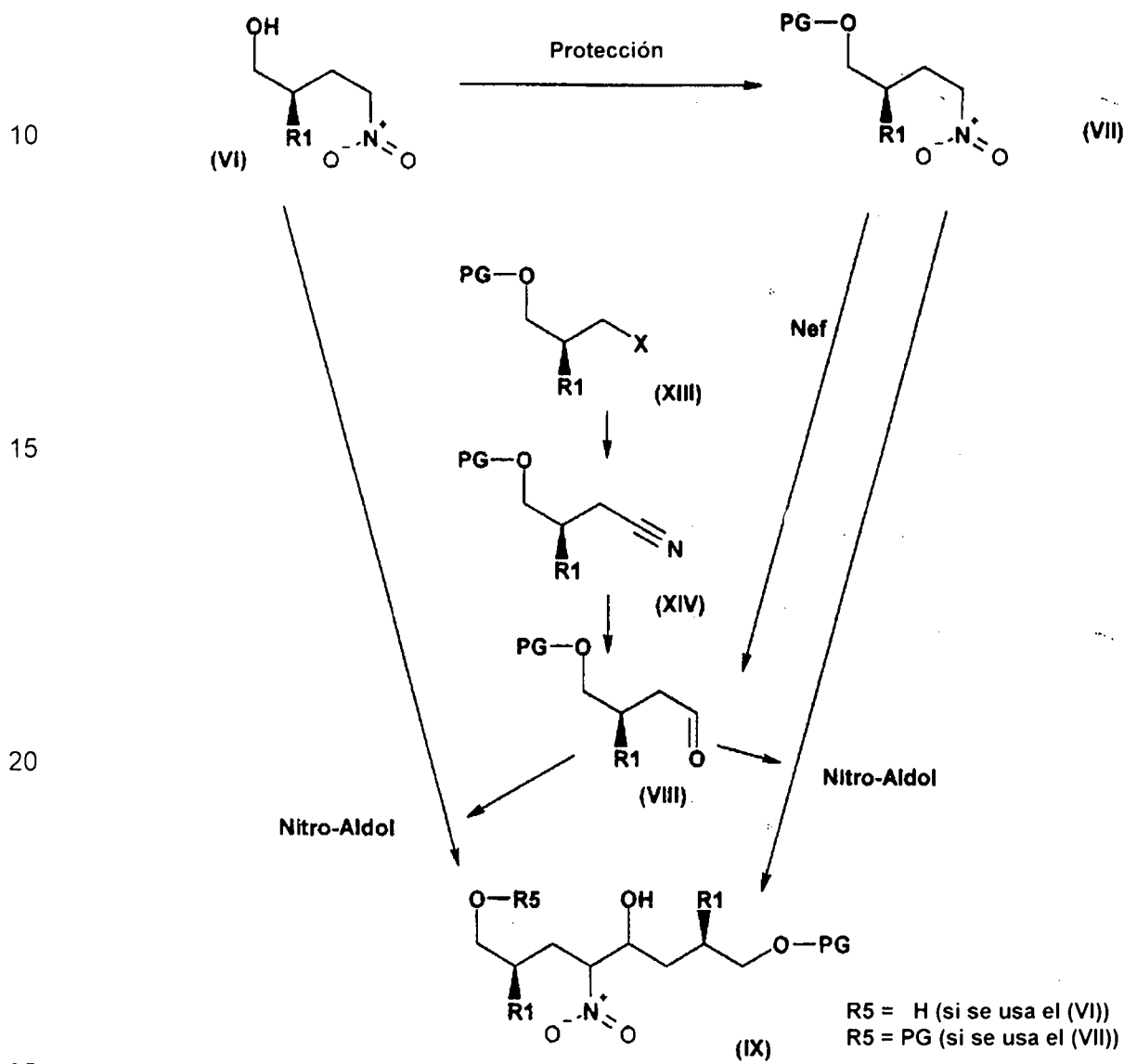
Para la reacción de nitro-aldol enantioselectiva y diaestereoselectiva de un compuesto de la Fórmula (VI) o (VII) con un compuesto de la Fórmula (VIII), se pueden utilizar diferentes catalizadores, ya sea organocatalizadores, o bien complejos de ligandos de metales quirales, por ejemplo, el sistema de Shibasaki, el sistema de Evans, o el sistema de Trost [véase la literatura citada en las referencias 1), 2), y 5)]. Como un catalizador preferido, se pueden emplear el sistema de Shibasaki (véase la referencia 8) o el

131

sistema de Nagasawa (véase la referencia 7) empleando los procedimientos de la literatura. En una modalidad, el organocatalizador es una amina quiral, por ejemplo, esparteína.

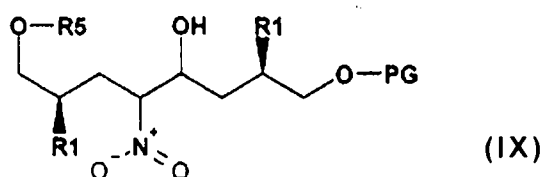
Las rutas para la reacción de nitro-aldol se pueden resumir en seguida en el Esquema 2:

Esquema 2: Panorama de las rutas para la reacción de nitro-aldol.



132

Por consiguiente, un compuesto de la Fórmula (IX):



5 en donde:

ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, en particular alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

R5 es hidrógeno o PG;

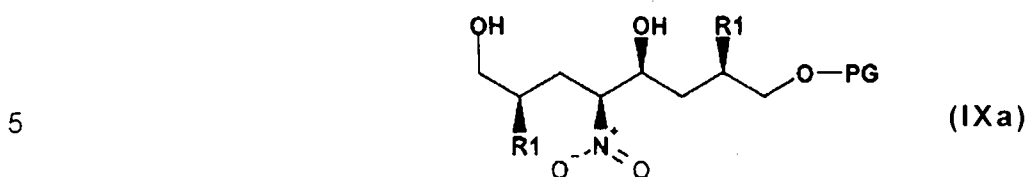
PG es un grupo protector de hidroxilo, y en donde ambos PG pueden ser iguales o diferentes;

15 o una sal del mismo, es un valioso intermediario del proceso para la preparación de los inhibidores de renina, tales como alisquireno, de una manera eficiente. Por consiguiente, estos compuestos también forman una modalidad de la invención.

Las definiciones para R1 y PG, incluyendo las preferidas, son como se definen para los compuestos de la Fórmula (I), y como se describe en lo anterior, respectivamente. Por consiguiente, R1 es de preferencia isopropilo. PG es de preferencia bencilo. También se prefiere que ambos R1 sean iguales. También se prefiere que, si están presentes ambos PG, sean iguales. Muy preferiblemente, R5 es hidrógeno.

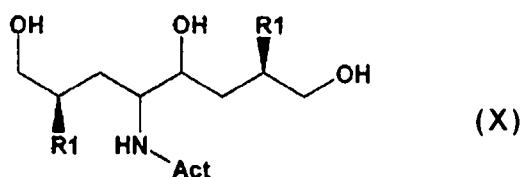
133

Los compuestos de la Fórmula (IX) tienen de preferencia la estructura de la Fórmula (IXa):



en donde las definiciones para R1 y PG, incluyendo las preferidas, son como se definen en la presente. La estereoselectividad en la función de hidroxilo se puede controlar mediante la utilización del catalizador apropiado, como se describe en las referencias de la literatura anteriores.

En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, el proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (X):



20 en donde ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I), y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino. En particular, uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato, o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la

25 hidrogenación de la funcionalidad de nitro del compuesto de la

134

Fórmula (IX).

La hidrogenación típicamente tiene lugar en la presencia de un catalizador seleccionado a partir de un catalizador heterogéneo o de un catalizador homogéneo, tal como un catalizador de Wilkinson, de preferencia un catalizador heterogéneo. Los ejemplos del catalizador incluyen níquel de Raney, paladio/C, $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (catalizador de Perlman), boruro de níquel, metal de platino u óxido de metal de platino, rodio, óxido de rutenio y de zinc, más preferiblemente níquel de Raney, paladio/C, metal de platino u óxido de metal de platino, y de una manera muy preferible paladio/C o níquel de Raney. 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 muy preferiblemente la reacción se conduce a presión atmosférica. La hidrogenación tiene lugar de preferencia en un solvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno. También son adecuados los solventes próticos, tales como alcohol, por ejemplo etanol o metanol, o acetato de etilo. Estos solventes se pueden utilizar en la presencia de agua. El tiempo de reacción y la temperatura se seleccionan de tal manera que se lleve la reacción hasta completarse en un tiempo mínimo sin la producción de productos secundarios indeseados. Típicamente la reacción se puede conducir desde 0°C hasta la temperatura de reflujo, de preferencia de 0°C a 60°C, tal como de 0°C a 40°C, más preferiblemente de 15°C a 30°C, tal como a temperatura ambiente,

135

durante 10 minutos a 12 horas, de preferencia de 20 minutos a 6 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 4 horas, tal como de 1 a 3 horas o de 6 a 12 horas.

Se prefiere, desde un punto de vista económico, utilizar tan pocos pasos como sea posible en la secuencia de reacción. Por consiguiente, se prefiere que la remoción de los grupos protectores PG se conduzca de una manera concomitante. Esto se puede lograr si los grupos protectores PG se seleccionan, por ejemplo, a partir de grupos bencilo. De una manera alternativa, los grupos protectores PG se pueden remover como un paso separado mediante los métodos bien conocidos en este campo, y como se describen en la presente, en particular en las referencias de la literatura citadas en la sección de las "Condiciones Generales del Proceso" más adelante, en relación con los grupos protectores, para revelar la funcionalidad de hidroxilo.

Nuevamente, se prefiere, desde un punto de vista económico, utilizar tan pocos pasos como sea posible en la secuencia de reacción. Por consiguiente, se prefiere que la introducción del grupo activador Act se conduzca de una manera concomitante. Esto se puede lograr utilizando el reactivo, por ejemplo, como un solvente o co-solvente, en la reacción de hidrogenación. Esto es particularmente apropiado si Act es un grupo alcoxi-carbonilo, para formar, junto con el átomo de nitrógeno, un carbamato, en donde puede estar presente el anhídrido de alcoxi-carbonilo correspondiente, por ejemplo anhídrido de BOC, en la reacción de

136

hidrogenación, ya sea estequiométricamente o en exceso. Las condiciones de reacción pueden ser iguales a las descritas más adelante.

De una manera alternativa, el grupo Act se puede introducir en un paso separado mediante los métodos bien conocidos en este campo, y como se describen en la presente, en particular en las referencias de la literatura citadas en la sección de "Condiciones Generales del Proceso" más adelante, en relación con los grupos protectores, para proteger a la funcionalidad de amina. Por ejemplo, esta conversión procede bajo condiciones convencionales y como se describe, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de Química Orgánica*), Houben Weyl, Cuarta Edición, Volumen 15/1, 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, en particular en los capítulos relevantes de los

137

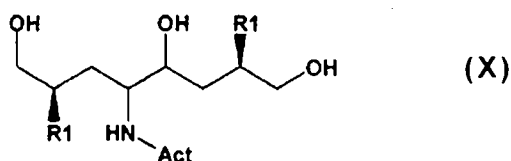
mismos.

En particular, cuando Act es un grupo alcoxi-carbonilo, para formar, junto con el átomo de carbono, un carbamato, la reacción de preferencia se conduce bajo condiciones básicas. La base se puede
5 utilizar de una manera estequiométrica o catalítica. Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas o inorgánicas, de preferencia bases orgánicas, más preferiblemente una base de nitrógeno, todavía de una manera más preferible una base de nitrógeno terciario. Los ejemplos de la base de nitrógeno terciario incluyen
10 trietil-amina, di-isopropil-etil-amina, DBU, TMEDA, y trimetil-amina. Se puede utilizar DMAP como un catalizador. La reacción se puede conducir en cualquier solvente adecuado, de preferencia en un solvente polar, tal como en acetato de etilo o acetato de isopropilo, en un éter, tal como tetrahidrofurano o terbutil-metil-éter, en un
15 alcohol, tal como metanol, etanol, o isopropanol, o en un solvente halogenado, más preferiblemente en tetrahidrofurano, cloruro de metileno, o acetato de isopropilo. El tiempo de reacción y la temperatura se seleccionan de tal manera que se lleve la reacción hasta completarse en un tiempo mínimo sin la producción de
20 productos secundarios indeseados. Típicamente, la reacción se puede conducir desde 0°C hasta la temperatura de reflujo, de preferencia de 0°C a 60°C, más preferiblemente de 15°C a 50°C, tal como de 20°C a 45°C, durante 10 minutos a 36 horas, de preferencia de 3 horas a 24 horas, más preferiblemente de 6 horas a 24 horas,
25 tal como de 12 a 17 horas.

138

De una manera muy preferible, el compuesto de la Fórmula (X) se obtiene en una síntesis de un solo recipiente a partir de un compuesto de la Fórmula (IX), utilizando hidrogenación en la presencia de $(\text{Act})_2\text{O}$, tal como $(\text{Boc})_2\text{O}$.

5 Por consiguiente, un compuesto de la Fórmula (X):



en donde:

10 ambos R₁ son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, en particular alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo; y

Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato;

20 o una sal del mismo, es un valioso intermediario del proceso para la preparación de los inhibidores de renina, tales como alisquireno, de una manera eficiente. Por consiguiente, estos compuestos también pueden formar una modalidad de la invención.

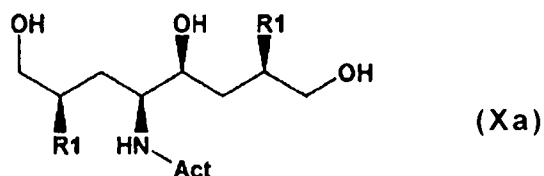
Las definiciones para R₁ y Act, incluyendo las preferidas, son como se definen para los compuestos de la Fórmula (I). Por consiguiente, R₁ es de preferencia isopropilo. Act es de preferencia

139

alcoxi-carbonilo, en particular butoxi-carbonilo (BOC). También se prefiere que ambos R1 sean iguales.

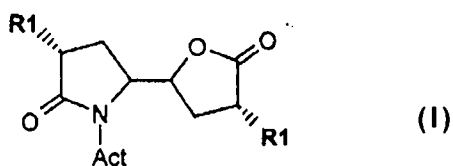
Los compuestos de la Fórmula (X) tienen de preferencia la estructura de la Fórmula (Xa):

5



En una modalidad preferida adicional de la invención, la síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, el proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I):

15



en donde R1 y Act son como se definen anteriormente, o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la oxidación selectiva de los alcoholes primarios del compuesto de la Fórmula (X), como se define anteriormente, para efectuar el cierre de anillo doble en la lactona-lactama.

La oxidación selectiva del alcohol primario de preferencia tiene lugar bajo condiciones como para mantener las otras funcionalidades sobre la molécula intactas, en particular el alcohol secundario, pero también el grupo Act. La selectividad se logra en general debido a la

25

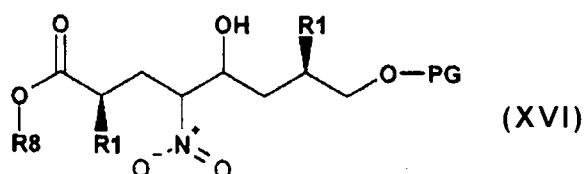
MHO

reactividad más baja del alcohol secundario. Esta reacción es bien conocida por una persona experta en la materia, y se describe, por ejemplo, en S. Ley, *Synthesis*, 639, (1994), y en K. H. Altmann, *Tet. Lett.*, 34, 7721 (1993). Los oxidantes adecuados son los oxidantes suaves que evitan la sobre-oxidación; se prefieren en particular los sistemas oxidativos suaves que utilicen un catalizador. Este sistema es, por ejemplo, N-óxido de N-metil-morfolina (oxidante), junto con perrutenato de tetrapropil-amonio (TPAP) como el catalizador. Se prefiere que el oxidante se utilice en exceso para asegurar buenos índices de conversión. El catalizador típicamente se emplea en una cantidad del 1 al 20 por ciento molar, tal como del 5 al 10 por ciento molar. Debido a la posición de la amina y del alcohol secundario en la molécula, se presenta una ciclación espontánea para formar la lactama y la lactona, respectivamente. La ciclación está en equilibrio con la abertura del anillo, de tal manera que se prefiere la remoción del agua formada durante el cierre del anillo para impulsar el equilibrio hacia la lactona-lactama. La remoción de agua se puede lograr mediante atrape en un aparato Dean Stark, si se utilizan condiciones de reflujo, o en general colocando tamices moleculares en la mezcla de reacción.

Como una ruta alternativa hacia los compuestos de la Fórmula (I), pero todavía utilizando el planteamiento de nitro-alcohol, el compuesto de aldehído de la Fórmula (VIII) se puede hacer reaccionar con un nitro-éster, seguido por la hidrogenación y la oxidación.

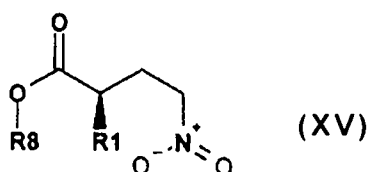
Por consiguiente, en una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, el proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XVI):

5



en donde ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I), R8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula (VII), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso una reacción de nitro-aldol (Henry) del compuesto de nitro de la Fórmula (XV):

15



en donde R8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, R1 es como se define para un compuesto de la Fórmula (IV), y PG es un grupo protector de hidroxilo, o una sal del mismo, junto con el aldehído de la Fórmula (VIII), como se define anteriormente.

Los compuestos de la Fórmula (XV) están comercialmente disponibles, o se pueden preparar mediante los métodos conocidos para la persona experta en este campo.

25

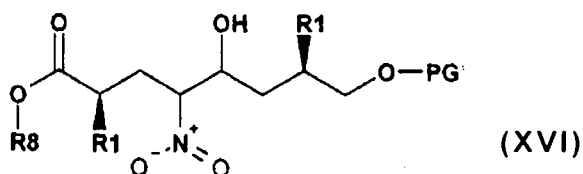
De una manera preferible, R8 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular metilo o etilo, específicamente metilo. R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, en particular alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o hidrógeno, en particular hidrógeno.

Las definiciones para R1 y PG en el compuesto de la Fórmula (XVI), incluyendo las preferidas, son como se definen para los compuestos de la Fórmula (I), y como se describen en lo anterior, respectivamente. Por consiguiente, R1 es de preferencia isopropilo. PG es de preferencia bencilo.

Las condiciones de reacción son análogas a aquéllas proporcionadas para la preparación de los compuestos de la Fórmula (IX), como se describen anteriormente.

Por lo tanto, un compuesto de la Fórmula (XVI):

15



en donde:

ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, en particular hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

PG es un grupo protector de hidroxilo;

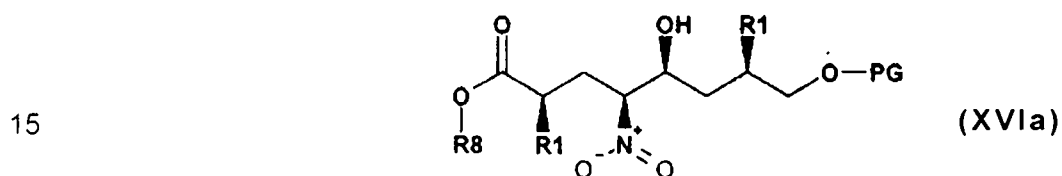
o una sal del mismo, es un valioso intermediario del proceso

143

para la preparación de los inhibidores de renina, tales como alisquireno, de una manera eficiente. Por consiguiente, estos compuestos también forman una modalidad de la invención.

Las definiciones para R1, R8, y PG, incluyendo las preferidas, son como se definen para los compuestos de la Fórmula (I), y como se describe en lo anterior, respectivamente. Por lo tanto, R1 es de preferencia hidrógeno o isopropilo. PG es de preferencia bencilo. También se prefiere que ambos R1 sean iguales. De una manera alternativa, uno es hidrógeno y el otro es isopropilo. Más preferiblemente, R8 es metilo.

Los compuestos de la Fórmula (XVI) tienen de preferencia la estructura de la Fórmula (XVIa):

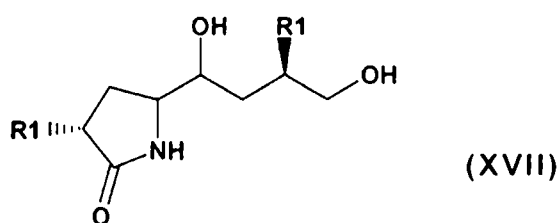


en donde las definiciones para R1, R8, y PG, incluyendo las preferidas, son como se definen en la presente. La estereoselectividad en la función de hidroxilo se puede controlar utilizando el catalizador apropiado, como se describe en las referencias de la literatura anteriores.

En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, el proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XVII):

25

M



5

en donde ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son como se definen para un compuesto de la Fórmula (I), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la hidrogenación de la funcionalidad de nitro del compuesto de la Fórmula (XVI), y el cierre del anillo para formar la lactama, comprendiendo este proceso, como un paso concomitante o separado, la remoción del grupo protector PG para revelar la funcionalidad de hidroxilo.

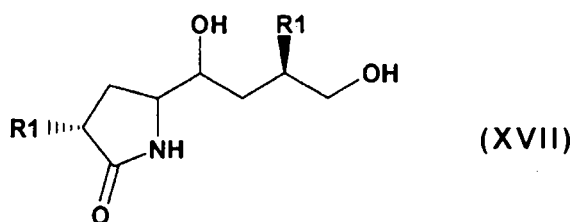
Después de la hidrogenación de la funcionalidad de nitro del compuesto de la Fórmula (XVI), se presenta el cierre del anillo para formar la lactama típicamente de una manera espontánea. Las condiciones de reacción para la hidrogenación son análogas a aquellas proporcionadas para la preparación de los compuestos de la Fórmula (X), como se describe anteriormente.

Desde un punto de vista económico, se prefiere utilizar tan pocos pasos como sea posible en la secuencia de reacción. Por consiguiente, se prefiere que la remoción del grupo protector PG en un compuesto de la Fórmula (XVI) se conduzca de una manera concomitante. Esto se puede lograr si los grupos protectores PG se seleccionan, por ejemplo, a partir de grupos bencilo. De una manera alternativa, si PG es bencilo, las dos reacciones de hidrogenación se

JMS

pueden conducir como pasos separados. Las condiciones de reacción para la hidrogenación con el fin de mover PG = bencilo son análogas a aquéllas proporcionadas para la preparación de los compuestos de la Fórmula (X), como se describe anteriormente. De una manera alternativa, el grupo protector PG, en particular si es diferente de bencilo, se puede remover como un paso separado, mediante los métodos bien conocidos en la materia y como se describe en la presente, en particular en las referencias de la literatura citadas en la sección de "Condiciones Generales del Proceso" más adelante, en relación con los grupos protectores, para revelar la funcionalidad de hidroxilo.

Por consiguiente, un compuesto de la Fórmula (XVII):



en donde:

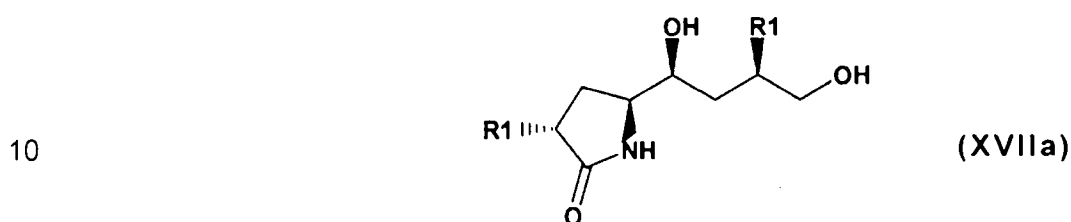
ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

o una sal del mismo, es un valioso intermediario del proceso para la preparación de los inhibidores de renina, tales como alisquireno, de una manera eficiente. Por consiguiente, estos compuestos también forman una modalidad de la invención.

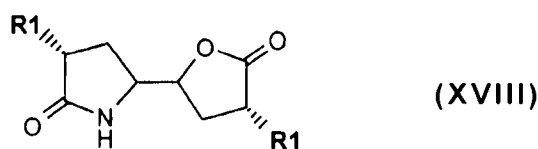
yb

Las definiciones para R1, incluyendo las preferidas, son como se definen para los compuestos de la Fórmula (I). Por consiguiente, R1 es de preferencia hidrógeno o isopropilo. También se prefiere que ambos R1 sean iguales, o que uno sea hidrógeno y el otro sea isopropilo.

Los compuestos de la Fórmula (XVII) tienen de preferencia la estructura de la Fórmula (XVIIa):



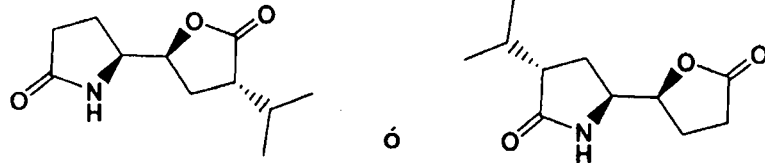
En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, el proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XVIII):



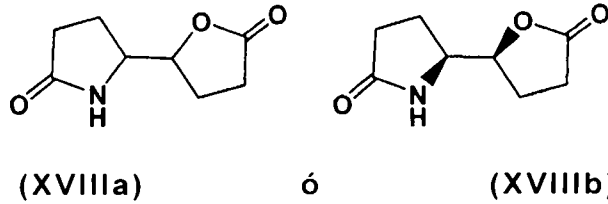
en donde R1 es como se define anteriormente, o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la oxidación selectiva del alcohol primario del compuesto de la Fórmula (XVII), como se define anteriormente, para efectuar el cierre del anillo en la lactona-lactama.

De una manera alternativa, el compuesto de la Fórmula (XVIII) tiene de preferencia una de las siguientes estructuras:

147



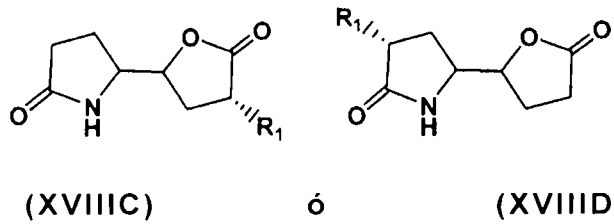
En una modalidad, los métodos para obtener un compuesto de lactama-lactona C-8 de la Fórmula (XVIII) proporcionan compuestos que tienen una de las siguientes estructuras:



10

en donde Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato.

En otra modalidad, los métodos para obtener un compuesto de lactama-lactona C-8 de la Fórmula (XVIII), proporcionan compuestos que tienen una de las siguientes estructuras:



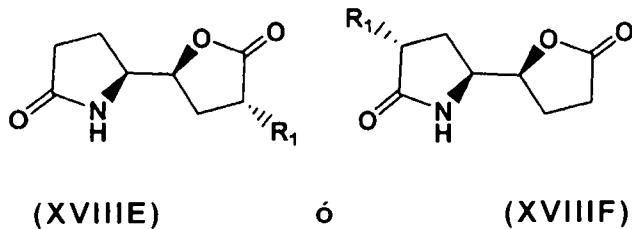
20

en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato.

25

En todavía otra modalidad, los métodos para obtener un compuesto de lactama-lactona C-8 de la Fórmula (XVIII), proporcionan compuestos que tienen una de las siguientes estructuras:

5



en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo; y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forme un carbamato.

Estos compuestos (XVIII A, XVIII B, XVIII C, XVIII D, XVIII E y XVIII F) también son modalidades de la presente invención.

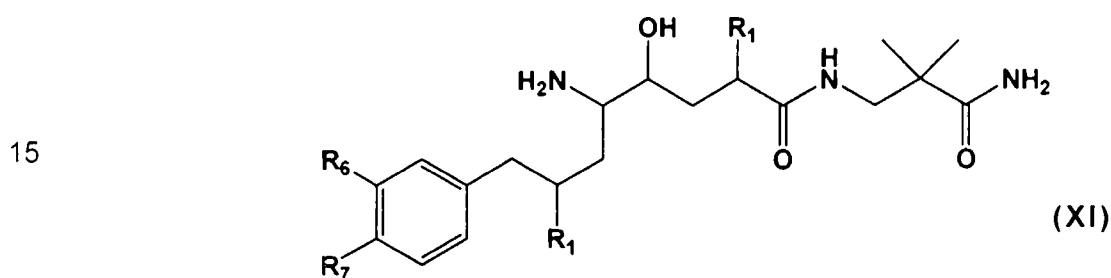
Después de la oxidación del alcohol primario del compuesto de la Fórmula (XVII), se presenta el cierre del anillo para formar la lactona típicamente de una manera espontánea. Las condiciones de reacción para la oxidación son análogas a aquéllas proporcionadas para la preparación de los compuestos de la Fórmula (I), como se describe anteriormente. La introducción del grupo Act para obtener los compuestos de la Fórmula (I) se puede lograr como se conoce en este campo, y en particular como se describe en la preparación de un compuesto de la Fórmula (X), por ejemplo, como se describe en la Publicación Internacional Número WO2007/045420, en particular en

749

las reivindicaciones y en los Ejemplos.

Cada uno de los pasos del método anteriormente mencionados se puede utilizar individualmente en un método para la preparación de los inhibidores de renina, tales como alisquireno. De una manera preferible, los pasos se emplean en combinación de uno o más, más preferiblemente todos, para preparar los inhibidores de renina, tales como alisquireno. Una lactama-lactona de la Fórmula (I) se puede convertir hasta el alisquireno, como se describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO2007/045420, en particular en las reivindicaciones y en los Ejemplos.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XI):



en donde R1 es como se define para un compuesto de la Fórmula (I), R6 es halógeno, hidroxilo, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R7 es halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea individualmente o en cualquier combinación:

150

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (IV) como se define anteriormente,
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (V) como se define anteriormente,
- 5 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VI) como se define anteriormente,
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VII) como se define anteriormente,
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VIII) como se define anteriormente,
- 10 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula (IX) como se define anteriormente,
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (X) como se define anteriormente, y
- 15 - la fabricación de un compuesto de la fórmula como se define anteriormente.

De una manera muy preferible, el compuesto de la Fórmula (XI) es alisquireno.

Todos estos diferentes pasos de síntesis y rutas muestran que, con los compuestos de la Fórmula (VI), (VII), y (VIII), pero también (X), se ha encontrado que los nuevos compuestos altamente importantes son intermediarios centrales para un número de posibles rutas de síntesis, en especial para la síntesis de los inhibidores de renina, tales como alisquireno. Por consiguiente, estos compuestos de las Fórmulas (VI) y (VIII), pero también (X), o una sal de los

151

mismos, así como sus síntesis, forman modalidades muy altamente preferidas de la invención.

Más adelante se enlistan las definiciones de los diferentes términos utilizados para describir los intermediarios novedosos y los pasos de síntesis de la presente invención. Estas definiciones, ya sea mediante el reemplazo de una o más de una o de todas las expresiones generales o símbolos utilizados en la presente divulgación, y que por lo tanto, proporcionan las modalidades preferidas de la invención, preferiblemente se aplican a los términos como se utilizan a través de toda la memoria descriptiva, a menos que sean limitados de otra manera en instancias específicas, ya sea de una manera individual o como parte de un grupo más grande.

Alquilo como un radical o como parte de un radical es una cadena de carbono recta o ramificada (una, o si se desea y es posible, más veces), y es en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ramificado, tal como isopropilo. El término "inferior" o "de 1 a 7 átomos de carbono" define una fracción con hasta e incluyendo máximo siete, en especial hasta e incluyendo máximo 4 átomos de carbono, siendo esta fracción de cadena ramificada (una o más veces) o recta, y enlazándose por medio de un átomo de carbono terminal o no terminal. Alquilo inferior o de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, 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

152

secundario, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, en particular metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario. Se prefiere mucho el isopropilo.

- 5 Alquilo de preferencia tiene hasta 20 átomos de carbono, y más preferiblemente es 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 mucho el metilo.

- 10 Halo o halógeno es de preferencia flúor, cloro, bromo, o yodo, más preferiblemente flúor, cloro, o bromo; en donde se menciona halógeno, esto puede significar que están presentes uno o más (por ejemplo, hasta 3) 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.

- 15 Halo-alquilo puede ser lineal o ramificado, y de preferencia comprende de 1 a 4 átomos de carbono, en especial 1 ó 2 átomos de carbono. Los ejemplos son fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, 2-cloro-etilo, y 2,2,2-trifluoro-etilo.

- 20 Alquilo ramificado de preferencia comprende de 3 a 6 átomos de carbono, prefiriéndose en especial 3 ó 5. Algunos ejemplos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclo-octilo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcóxilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, tiol, tioalquilo, nitro, y ciano.
- 25

153

Alquenilo puede ser alquilo lineal o ramificado que contiene un doble enlace y que comprende de preferencia de 2 a 12 átomos de carbono, prefiriéndose en especial de 2 a 8 átomos de carbono. Se prefiere en particular un alquenilo lineal de 2 a 4 átomos de carbono.

5 Algunos ejemplos de los grupos alquilo son etilo y los isómeros de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo, y eicosilo, conteniendo cada uno de los cuales un doble enlace. Se prefiere en especial alilo.

Alquileo es un radical bivalente derivado a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y es en especial alquileo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquileo de 2 a 7 átomos de carbono que está interrumpido por uno o más de O, NR₁₄, o S, en donde R₁₄ es alquilo, cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados, por

10 ejemplo, a partir de alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

Alquenileo es un radical bivalente derivado a partir de alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, y puede estar interrumpido por uno o más de O, NR₁₄, o S, en donde R₁₄ es alquilo, y está insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo hasta 3 sustituyentes de preferencia independientemente seleccionados a partir de los sustituyentes mencionados anteriormente para alquileo.

20

25 Alquil-amino y dialquil-amino pueden ser lineales o

194

ramificados. Algunos ejemplos son metil-amino, dimetil-amino, etil-amino, y dietil-amino.

Sulfonilo es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo (insustituido o sustituido), tal como metil-sulfonilo, fenil- o naftil-
5 alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo (insustituido o sustituido), tal como fenil-metan-sulfonilo, o fenil- o naftil-sulfonilo (insustituido o sustituido); en donde, si está presente más de un sustituyente, por ejemplo de 1 a 3 sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir de ciano, halógeno, halo-
10 alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y alquiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono. Se prefiere en especial el alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, tal como metil-sulfonilo, y (fenil- o naftil)-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfonilo, tal como fenil-metan-sulfonilo.

15 Sulfenilo es arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-sulfenilo (insustituido o sustituido), o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-sulfenilo (insustituido o sustituido), en donde, si está presente más de un sustituyente, por ejemplo de 1 a 4 sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente a
20 partir de nitro, halógeno, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y alquiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono.

Alcoxi-alquiloxilo puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxilo de preferencia comprende 1 a 4, y en especial 1 ó 2 átomos de carbono, y el grupo alquiloxilo de preferencia comprende de 1 a 4
25 átomos de carbono. Los ejemplos son metoxi-metiloxilo, 2-metoxi-

etiloxilo, 3-metoxi-propiloxilo, 4-metoxi-butiloxilo, 5-metoxi-
 pentiloxilo, 6-metoxi-hexiloxilo, etoxi-metiloxilo, 2-etoxi-etiloxilo, 3-
 etoxi-propiloxilo, 4-etoxi-butiloxilo, 5-etoxi-pentiloxilo, 6-etoxi-
 hexiloxilo, propiloxi-metiloxilo, butiloxi-metiloxilo, 2-propiloxi-
 5 etiloxilo, y 2-butiloxi-etiloxilo.

Alcoxi-alquilo puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxilo
 de preferencia comprende de 1 a 4, y en especial 1 ó 2 átomos de
 carbono, y el grupo alquilo de preferencia comprende de 1 a 4
 átomos de carbono. Los ejemplos son metoxi-metilo, 2-metoxi-etilo,
 10 3-metoxi-propilo, 4-metoxi-butilo, 5-metoxi-pentilo, 6-metoxi-hexilo,
 etoxi-metilo, 2-etoxi-etilo, 3-etoxi-propilo, 4-etoxi-butilo, 5-etoxi-
 pentilo, 6-etoxi-hexilo, propiloxi-metilo, butiloxi-metilo, 2-propiloxi-
 etilo, y 2-butiloxi-etilo.

Alcoxilo como un radical o como parte del radical es, por
 15 ejemplo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo,
 metoxilo, etoxilo, propiloxilo normal, isopropiloxilo, butiloxilo normal,
 isobutiloxilo, butiloxilo secundario, butiloxilo terciario, y también
 incluye los radicales correspondientes de pentiloxilo, hexiloxilo, y
 heptiloxilo. Se prefiere alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono. Alcoxilo
 20 puede ser lineal o ramificado, y de preferencia comprende de 1 a 4
 átomos de carbono. Los ejemplos son metoxilo, etoxilo, propiloxilo
 normal e isopropiloxilo, butiloxilo normal, isobutiloxilo y butiloxilo
 terciario, pentiloxilo, y hexiloxilo.

Alcanoilo es, por ejemplo, alcanoilo de 2 a 8 átomos de
 25 carbono, y es, por ejemplo, acetilo $[-C(=O)Me]$, propionilo, butirilo,

19b

isobutirilo, o pivaloilo. Se prefiere alcanóilo de 2 a 5 átomos de carbono, en especial acetilo.

Acetilo es $-C(=O)$ -alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia $-C(=O)Me$.

- 5 Puede haber grupos protectores presentes (véase también bajo las "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
- 10 de los grupos protectores que se prestan ellos mismos fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, típicamente mediante solvólisis, reducción, fotólisis, o también mediante la actividad enzimática, por ejemplo, bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en
- 15 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 una manera preferible, si están presentes dos o más grupos protectores en un intermediario
- 20 mencionado en la presente, 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 condiciones diferentes, por ejemplo, una clase mediante hidrólisis suave, y la
- 25 otra mediante hidrólisis bajo condiciones más duras, una clase

157

mediante hidrólisis en la presencia de un ácido, y la otra mediante hidrólisis en la presencia de una base, o una clase mediante disociación reductiva (por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica), y la otra mediante hidrólisis, o similares.

5 Como el grupo protector de hidroxilo, es posible cualquier grupo que sea apropiado para la protección reversible de los grupos hidroxilo, por ejemplo, aquéllos mencionados en los libros de texto convencionales bajo las "Condiciones Generales del Proceso". Un grupo protector de hidroxilo, solamente por mencionar unos cuantos
10 ejemplos, se puede seleccionar a partir del 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 alcanoílo inferior, tal
15 como acetilo; benzoílo; alcóxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo (Boc), o fenil-alcóxilo inferior-carbonilo, tal como benciloxi-carbonilo; tetrahidropiraniilo; 1-fenil-alquilo inferior insustituido o sustituido, tal como bencilo o p-metoxi-bencilo, y metoxi-metilo. Se prefieren en especial Boc (selectivamente removible mediante
20 hidrólisis), y bencilo (selectivamente removible mediante hidrogenación).

 Sililo es $-\text{SiRR}'\text{R}''$, en donde R, R', y R'' son, independientemente unos de otros, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, arilo, o fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Como el grupo protector de amino, es posible cualquier grupo

158

que sea apropiado para la protección reversible de los grupos amino, por ejemplo aquéllos mencionados en los libros de texto convencionales bajo las "Condiciones Generales del Proceso". Un grupo protector de amino, solamente por mencionar unos cuantos

5 ejemplos, se puede seleccionar a partir del grupo que comprende (en especial que consiste en (acilo) en especial 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-alqu-1-enilo inferior, sililo, o

10 N-alquilo inferior-pirrolidinileno. Los grupos protectores de amino preferidos son alcoxilo inferior-carbonilo, en especial terbutoxi-carbonilo (Boc), fenil-alcoxilo inferior-carbonilo, tal como benciloxi-carbonilo, fluorenil-alcoxilo inferior-carbonilo, tal como fluorenil-metoxi-carbonilo, 2-alcanoilo inferior-alqu-1-en-2-ilo inferior, y

15 alcoxilo inferior-carbonil-alqu-1-en-2-ilo inferior, dándose la mayor preferencia a isobutirilo, benzoilo, fenoxi-acetilo, 4-terbutil-fenoxi-acetilo, N,N-dimetil-formamidinilo, N-metil-pirrolidin-2-ilideno, o en especial terbutoxi-carbonilo. Otros ejemplos de grupos protectores de nitrógeno son acetilo, bencilo, cumilo, benzhidrilo, tritilo,

20 benciloxi-carbonilo (Cbz), 9-fluorenil-metiloxi-carbonilo (Fmoc), benciloxi-metilo (BOM), pivaloiloxi-metilo (POM), tricloro-etoxi-carbonilo (Troc), 1-adamantiloxi-carbonilo (Adoc), alilo, aliloxi-carbonilo, trimetil-sililo, terbutil-dimetil-sililo, trietil-sililo (TES), tri-isopropil-sililo, trimetil-silil-etoxi-metilo (SEM), terbutoxi-carbonilo

25 (BOC), terbutilo, 1-metil-1,1-dimetil-bencilo, (fenil)-metil-benceno,

184

piridinilo, y pivaloilo. Los grupos protectores de nitrógeno más preferidos son acetilo, bencilo, benciloxi-carbonilo (Cbz), trietil-sililo (TES), trimetil-silil-etoxi-metilo (SEM), terbutoxi-carbonilo (BOC), pirrolidinil-metilo, y pivaloilo. Otros grupos protectores de nitrógeno son pivaloilo, pirrolidinil-metilo, terbutoxi-carbonilo, grupos bencilo y sililo, en particular los grupos sililo de acuerdo con la Fórmula SiR₇R₈R₉, en donde R₇, R₈, y R₉ son, independientemente unos de otros, alquilo o arilo. Los ejemplos preferidos para R₇, R₈, y R₉ son metilo, etilo, isopropilo, terbutilo, y fenilo.

El término "carbamato" se debe entender como un grupo éster-CO₂R unidos sobre N, en donde R es, por ejemplo, alquilo, arilo, o aril-alquilo, como se definen en la presente.

Arilo insustituido o sustituido, como un radical o como parte de un radical, es de preferencia una fracción de arilo mono- o policíclico, en especial monocíclico, bicíclico, o tricíclico, con 6 a 22 átomos de carbono, en 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 una a tres fracciones, de preferencia independientemente seleccionadas a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenoilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como trifluorometilo, halógeno, en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, hidroxilo, alcóxilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilóxilo, naftilóxilo, fenil- o naftil-alcóxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoilóxilo de 1 a 7

100

átomos de carbono, fenil- o naftil-alcanoiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, mono- o di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, naftilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoilo de 1 a 7 átomos de carbono, y/o fenil- o 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-alquinoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, naftil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, carbamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, naftilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y/o naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-carbonilo, ciano, sulfo, sulfamoílo, N-mono- o N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, naftilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y/o naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-sulfonilo, y nitro.

Ariloxilo se refiere a Aril-O-, en donde arilo es como se define anteriormente.

Heterociclilo insustituido o sustituido es un sistema de anillos mono- o poli-cíclico, de preferencia mono-, bi- o tri-cíclico, más preferiblemente mono-insaturado, parcialmente saturado, saturado, o aromático, de preferencia con 3 a 14 (más preferiblemente 5 a 14) átomos del anillo, y con uno o más, de preferencia 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, azufre, S(=O), o S-(=O)₂, y está insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo hasta 3 sustituyentes de preferencia independientemente seleccionados a partir de los

961
sustituyentes preferidos, seleccionados a partir del grupo que
consiste en halógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-
alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de
carbono, halo-alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, tal como
5 trifluoro-metóxido, y alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono-alcóxido de
1 a 7 átomos de carbono. Cuando el heterociclilo es un sistema de
anillos aromático, también es referido como heteroarilo.

10 Cuando se hace referencia a los compuestos descritos en la
presente invención, se entiende que también se hace referencia a las
sales de los mismos. Dependiendo de la elección de los materiales
de partida y de los procedimientos, los compuestos pueden estar
presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como
mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos
puros, o como mezclas de isómeros, tales como mezclas de
15 racematos y diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos
de carbono asimétricos.

Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o
más centros asimétricos. Las configuraciones absolutas preferidas
son como se indican en la presente de una manera específica. Sin
20 embargo, cualquier posible enantiómero puro, diaestereoisómero
puro, o mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas de
enantiómeros, tales como racematos, están abarcados por la
presente invención.

En las Fórmulas de la presente solicitud, el término " / " sobre
25 un C-sp³, indica la estereoquímica absoluta, ya sea (R) o (S).

162

En las Fórmulas de la presente solicitud, el término " / " sobre C-sp³, indica la estereoquímica absoluta, ya sea (R) o (S).

Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (XI), o en general las sales de cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, en donde no se excluyan las sales por razones químicas que entenderá fácilmente la persona experta. Éstas se pueden formar donde estén presentes grupos formadores de sales, tales como grupos básicos o ácidos, los cuales pueden 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 una forma sólida, especialmente 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 (XI), o de 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, los ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados, son por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos, o sulfámicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxí-maleico, ácido metil-maleico, ácido benzoico,

ácido metan- o 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-, o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como

5 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

10 sodio, potasio, magnesio, o calcio, o sales de amonio con amoniaco o con aminas orgánicas adecuadas, tales como mono-aminas terciarias, por ejemplo trietil-amina o tri-(2-hidroxi-etil)-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'-dimetil-piperazina.

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

Para propósitos de aislamiento o purificación de los

20 compuestos de la Fórmula XI, 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

25 XI (donde sea aplicable, comprendidos en preparaciones

169

farmacéuticas), y por consiguiente, éstas son las preferidas, cuando menos en el caso de los compuestos de la Fórmula I, los precursores directos de los compuestos de la Fórmula XI.

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 los "compuestos", "materiales de partida", e "intermediarios", anteriormente en la presente y más adelante en la presente, en especial a los compuestos de la Fórmula XI, se debe entender para referirse también a una o más sales de los mismos, o a una mezcla de un compuesto libre, intermediario, o material de partida correspondiente, y una o más sales del mismo, cada uno de los cuales pretende incluir también a cualquier solvato, precursor metabólico tal como éster o amida del compuesto de la Fórmula XI, o una sal de cualquiera o más de los mismos, como sea apropiado y conveniente, y si no se menciona de una manera explícita de otra forma. 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 significar uno (preferido) o más compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos, o similares individuales; en donde se utilice el singular o el artículo indefinido ("un", "uno"), esto

165

no pretende excluir al plural, sino que solamente significa de preferencia "uno".

Los materiales de partida son en especial los compuestos de la Fórmula II, III, XII y/o XIII mencionados en la presente; los intermediarios son en especial los compuestos de las Fórmulas I, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XIV, XVI, XVII y/o XVIII, en particular I, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X y/o XIV, incluyendo las definiciones preferidas de los mismos.

La invención también se refiere a los métodos de síntesis de los intermediarios de las Fórmulas I, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XIV, XVI, XVII y/o XVIII, en particular I, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X y/o XIV mencionados anteriormente, a partir de sus precursores respectivos, como se mencionan en lo anterior, incluyendo los métodos en donde los pasos individuales de una secuencia conducen a un compuesto de las Fórmulas I ó XVIII, a más de uno o todos los pasos de esta síntesis y/o a las sustancias farmacéuticamente activas, en especial a los inhibidores de renina, más preferiblemente alisquireno, incluyendo los métodos con los pasos individuales de una secuencia que conducen a un compuesto de la Fórmula XI, a más de uno o todos los pasos de esta síntesis, y/o a las sustancias farmacéuticamente activas, y/o a su uso en la síntesis de los compuestos farmacéuticamente activos, tales como los inhibidores de renina, en especial alisquireno.

Condiciones Generales del Proceso

Lo siguiente, de acuerdo con el conocimiento de una persona

166

experta en este campo 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 cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente en la presente y más adelante en la presente, se pueden utilizar grupos protectores donde sea apropiado o deseado, inclusive cuando esto no se mencione de una manera específica, para proteger a los grupos funcionales que no se pretenda que tomen parte en una reacción dada, y se pueden introducir y/o remover en las etapas apropiadas o deseadas. Por consiguiente, las reacciones que comprenden el uso de los grupos protectores se incluyen como posibles siempre 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 es designado 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,

Vb7

"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, Cuarta Edición, Volumen 15/1, 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, en "Protecting Groups", Philip J. Kocienski, Tercera Edición, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, ISBN 3-13-137003-3, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en particular en los capítulos relevantes de los mismos. 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 de una manera alternativa, 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 puede ser fácilmente seleccionadas por una persona experta en la materia, a partir de

168

aquéllos 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.

5 Todos los pasos del proceso anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, de preferencia bajo aquéllas 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

10 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 de H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal, o elevada, por ejemplo en

15 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, donde

20 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 los solventes que sean adecuados para cualquier reacción particular incluyen aquéllos mencionados de una manera específica, o, por

25 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-
5 ó 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico,
10 tales como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano, o isopentano, o mezclas de los mismos, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procesos. Estas mezclas de
15 solventes también se pueden utilizar en el procesamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o división. Cuando sea requerido o deseado, 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 o
20 intermediarios deseados, sigue los procedimientos y pasos acostumbrados, por ejemplo, seleccionados a partir del grupo que comprende, pero limitándose a, extracción, neutralización, cristalización, cromatografía, evaporación, secado, filtración, centrifugación, y similares.

25 La invención también se refiere a las formas del proceso en

170

donde se utiliza un compuesto que se pueda obtener como intermediario en cualquier etapa del proceso como material de partida, y se llevan a cabo los pasos restantes del proceso, o en donde se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida, o en la forma de una sal, o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el proceso de acuerdo con la invención 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 I que se describen como preferidos. Se da una preferencia especial a las condiciones de reacción que sean idénticas o análogas a las mencionadas en los Ejemplos. La invención también se refiere a los novedosos compuestos de partida e intermediarios 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 conduzcan al alisquireno, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance, mientras que, por otra parte, representan las modalidades preferidas de los pasos de reacción, intermediarios, y/o el proceso de fabricación del alisquireno, o de las sales del mismo.

Abreviaturas

	δ	Cambio químico
	μl	Microlitros.
5	Ac	Acetilo.
	Bn	Bencilo.
	Boc	Terbutoxi-carbonilo.
	BOC ₂ O	Carbonato de diterbutilo.
	Cbz	Carbamato de bencilo.
10	Cbz-Cl	Cloroformato de bencilo.
	DCM	Dicloro-metano.
	de	Exceso diaestereomérico.
	DIBAH	Hidruro de di-isobutil-aluminio.
	DMAP	4-(dimetil-amino)-piridina.
15	DMF	N,N-dimetil-formamida.
	DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona.
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo.
	ee	Exceso enantiomérico.
	ES	Electroaspersión.
20	ESI	Ionización por electroaspersión.
	Et	Etilo.
	EtOAc	Acetato de etilo.
	FTIR	Espectroscopia infrarroja con transformación Fourier.
25	h	Hora(s).

172

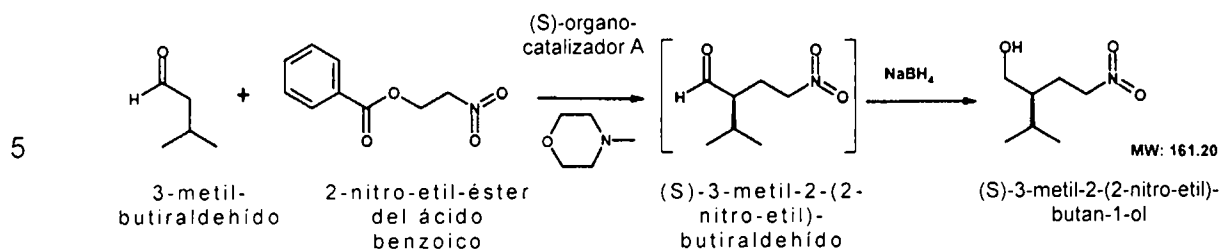
	H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protones
	HOBt	1-hidroxi-benzotriazol.
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento.
	i-Pr	Isopropilo.
5	iPrOAc	Acetato de isopropilo.
	IR	Infrarrojo.
	KHMDS	Bis-(trimetil-silil)-amida de potasio.
	L	Litros.
	LCMS	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
10	LDA	Di-isopropil-amida de litio.
	LHMDS	Bis-(trimetil-silil)-amida de litio.
	LRMS	Espectroscopía de masas de baja resolución.
	M	Molaridad.
	m/e	Proporción de la masa a la carga.
15	Me	Metilo.
	mg	miligramos.
	min	minutos.
	mL	Mililitros.
	mmol(s)	Milimoles.
20	mol(s)	Moles.
	MS	Espectrometría de masas.
	NaHMDS	Bis-(trimetil-silil)-amida de sodio.
	nm	Nanómetro.
	RMN	Resonancia magnética nuclear.
25	Pd/C	Paladio sobre carbón.

	Ph	Fenilo.
	Piv	Pivaloílo.
	Piv-Cl	Cloruro de pivaloílo.
	ppm	Partes por millón
5	psi (kg/cm ²)	Libras por pulgada cuadrada (kilogramos por centímetro cuadrado).
	RT	Temperatura ambiente.
	SEM	2-(trimetil-silil)-etoxi-metilo.
	SEM-Cl	(2-cloro-metoxi-etil)-trimetil-silano.
10	TBDMS	Terbutil-dimetil-sililo.
	TBME	Terbutil-metil-éter.
	TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo.
	TES	Trietil-sililo.
	TFA	Ácido trifluoro-acético.
15	THF	Tetrahidrofurano.
	TLC	Cromatografía de capa delgada.
	TMEDA	N,N,N,N-tetrametil-etilen-diamina.
	TMS	Trimetil-sililo.
	TPAP	Perrutenato de tetrapropil-amonio.
20	t _R	Tiempo de retención.
	Ts	Tosilato/tosilo.

EJEMPLOS

Ejemplo 1A Adición de Michael organocatalítica de nitro-etileno
 25 generado "*n situ*" hasta isovaleraldehído, y reducción del aldehído

resultante mediante NaBH_4 y el organocatalizador A1: (S)-difenil-propinol-O-TMS-éter.



El benzoato de 2-nitro-etilo (7.8 gramos, 40 milimoles) y el isovaleraldehído (5.3 gramos, 61.5 milimoles) se disuelven en una mezcla de 50 mililitros de tolueno y 5 mililitros de acetonitrilo a temperatura ambiente. Se agrega (S)-difenil-prolinol-O-TMS-éter (1.3 gramos, 4 milimoles) a temperatura ambiente. A esta solución se le agrega entonces, con agitación a 0°C, dentro de 5 minutos, la N-metil-morfolina (5.05 gramos, 50 milimoles), para dar una solución turbia ligeramente amarilla. Después de 24 horas a aproximadamente 0°C, se consume todo el benzoato de 2-nitro-etilo (control mediante HPLC). Para el procesamiento y la reducción, se agrega lentamente el 4-nitro-2-isopropil-butiraldehído formado (solución en tolueno) dentro de 20 minutos a una solución bien agitada de 4.0 gramos (160 milimoles) de borohidruro de sodio en una mezcla de 30 mililitros de agua y 30 mililitros de etanol. Se observa un desprendimiento de hidrógeno vigoroso al principio. Después de 30 minutos, la reducción está completa. La mezcla de reacción se apaga con una solución acuosa de ácido cítrico. La fase de tolueno se separa, y la fase acuosa se extrae con dos porciones (50 mililitros) de tolueno. Las

fases orgánicas combinadas se lavan con HCl 1N, bicarbonato saturado, y finalmente con H₂O (50 mililitros cada una, dos veces). La fase de tolueno se seca sobre MgSO₄, y se evapora al vacío para obtener un aceite amarillo.

5 La determinación de la proporción enantiomérica mediante HPLC a 205 nanómetros con una columna Chiralpak AD-H mostró el 85 por ciento del enantiómero A y el 15 por ciento del enantiómero B.

De acuerdo con la referencia de la literatura, el enantiómero A tiene la configuración (S) mostrada.

10 El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 gramos), con heptano:acetato de etilo (2:1), para dar las fracciones puras del 3-metil-2-(2-nitro-etil)-2-butan-1-ol como un aceite ligeramente amarillo.

¹H-RMN: (600 MHz, CDCl₃); δ_H (ppm)

15 4.59-4.50 (2H, m, CH₂NO₂), 3.76-3.72 (1H, m, CH₂OH), 3.63-3.58 (1H, m, -CH₂OH), 2.20-2.14 (1H, m, CH₂), 2.07-2.01 (1H, m, CH₂), 1.82-1.74 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 1.48-1.43 (1H, m, CH), 1.29 (1H, t, J 4.6 Hz, -OH), 0.94 (6H, dd, J 7Hz, -CH₃).

¹³C-RMN: (150 MHz, CDCl₃); δ_C (ppm).

20 74.84 (CH₂NO₂), 63.95 (CH₂OH), 43.69 (CH), 28.70 (CH(CH₃)₂), 27.21 (CH₂), 19.68 (CH₃), 19.35 (CH₃).

MS: (ES-); [M-H]⁻ = 160.

IR: (FTIR-Microscopio de transmisión).

25 3384 (br, OH), 2962, 2877(CH), 1551 (asNO₂), 1466, 1435(CH), 1385 (syNO₂) [cm⁻¹].

12/6

¹H-RMN: Del intermediario correspondiente de nitro-aldehído: (400 MHz, CDCl₃); δ_H (ppm).

4.57-4.48 (1H, m, CHNO₂), 4.40-4.30 (1H, m, CHNO₂), 2.42-2.35 (1H, m), 2.35-2.15 (2H, brm), 2.15-2.05 (1H, m), 1.07 (3H, d, CH₃), 0.99 (3H, d, CH₃).

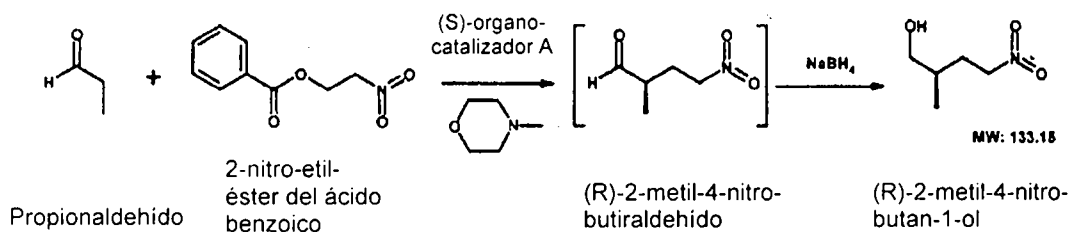
Ejemplo 1B: Adición de Michael organocatalítica de nitro-etileno generado "*in situ*" hasta isovaleraldehído, y reducción del aldehído resultante mediante NaBH₄ con el organocatalizador A2. (S)-difenil-prolinol-O-TBDMS-éter y un procesamiento diferente:

El benzoato de 2-nitro-etilo (11.71 gramos, 60 milimoles) el isovaleraldehído (9.3 gramos, 108 milimoles, 1.8 equivalentes de val), se disuelven en una mezcla de 75 mililitros de tolueno y 7.5 mililitros de acetonitrilo a temperatura ambiente. Se agrega (S)-difenil-prolinol-O-TBDMS-éter (1.76 gramos, 4.8 milimoles, 8 por ciento molar) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C, y se agregan 6.98 gramos (69 milimoles) de N-metil-morfolina por medio de un embudo de goteo en 30 minutos. La mezcla de reacción se agita durante la noche a 0°C, y la conversión se controla mediante HPLC, para mostrar una conversión del 90 por ciento. Se agrega N-metil-morfolina adicional, y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le agregan 30 mililitros de agua para la extracción de las sales, luego se extrae adicionalmente con una solución acuosa de ácido cítrico (30 mililitros), y finalmente con agua (30 mililitros). Esta fase de tolueno se agrega entonces lentamente a 0°C a una solución

de 3.4 gramos de borohidruro de sodio en 20 mililitros de agua y 20 mililitros de etanol con agitación. Después de 1 hora, la reacción está completa, y después del procesamiento con HCl 1N (70 mililitros, tres veces), con una solución de bicarbonato de sodio al 10 por ciento (70 mililitros, dos veces), y finalmente con salmuera (70 mililitros), se obtiene el producto crudo, el cual es casi puro de acuerdo con la RMN. La proporción enantiomérica medida como se describe anteriormente fue del 96.4 por ciento del enantiómero A y del 3.6 por ciento del enantiómero B. Para obtener una segunda cosecha de rendimiento, las fases acuosas ácidas se combinaron y se extrajeron con dicloro-metano (30 mililitros, dos veces), para dar producto crudo adicional, el cual se combinó con la primera parte.

Los datos analíticos son como en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 2: Adición de Michael organocatalítica del nitro-etileno generado "*in situ*" hasta el propionaldehído, y reducción del aldehído resultante mediante NaBH_4 .



La reacción organocatalítica se llevó a cabo como en el Ejemplo 1.

El benzoato de 2-nitro-etilo (4.68 gramos, 24 milimoles) y el propionaldehído (3.5 gramos, 60 milimoles) se disuelven en 30

mililitros de hexano. Se agrega el (S)-difenil-propinol-O-TMS-éter
81.95 gramos, 6 milimoles) a temperatura ambiente. A esta solución
se le agrega entonces, con agitación a 0°C, dentro de 3 horas, la N-
etil-morfolina (3.45 gramos, 30 milimoles) como una solución en
5 hexano, para dar una solución turbia ligeramente amarilla. Después
de 3 horas de agitación a aproximadamente 0°C, se consume todo el
benzoato de 2-nitro-etilo (control mediante HPLC). A la mezcla de
reacción se le agregan entonces 15 mililitros de etanol, seguido por
la adición en porciones de 1 gramo (40 milimoles) de borohidruro de
10 sodio. La mezcla de reacción llega a hacerse muy espesa, y por
consiguiente, se le agregan 20 mililitros de agua para obtener una
solución transparente. Se observa desprendimiento de hidrógeno al
principio. Después de 30 minutos, la reducción está completa. La
mezcla de reacción se apaga con HCl acuoso 2N, y el pH se ajusta a
15 3. La mezcla de reacción se concentra al vacío, y luego se extrae
con 60 mililitros de acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se
lava con bicarbonato de sodio saturado (20 mililitros, cuatro veces),
y finalmente con HCl acuoso 0.5N (20 mililitros, dos veces). La fase
de acetato de etilo se evapora al vacío para dar un aceite color
20 amarillo-naranja. La proporción enantiomérica del material crudo
antes de la cromatografía, determinada mediante HPLC a 205
nanómetros con una columna Chiralpak AD-H, fue del 85 por ciento
del enantiómero A y del 15 por ciento del enantiómero B.

Datos espectroscópicos del (R)-2-metil-4-nitro-butan-1-ol:

25 ¹H-RMN: (400 MHz, d₆-DMSO), δ_H (ppm)

$\delta = 0.86$ (3H, d, $J=6.76$ Hz, CH_3), 1.55-2.02 (3H, brm, -CH, - CH_2), 3.26 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.56-4.62 (3H, m, CH_2NO_2 & OH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$), δ (ppm) $\delta = 15.9, 30.3, 32.4, 65.2,$
5 73.7.

MS: $[\text{MH-H}_2\text{O}] = 115.9, [\text{M-H}]^+ = 132.2$.

IR: (FTIR-microscopio de transmisión).
3368 (CH), 2880-2966 (CH), 1552 (as- NO_2), 1435 (CH),
1381 (sy- NO_2) [cm^{-1}].

10 Datos espectroscópicos del aldehído correspondiente (2-metil-4-nitro-butiraldehído):

$^1\text{H-RMN}$: (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$), δ_{H} (ppm)
 $\delta = 1.09$ (3H, d, $J = 7.26$ Hz, CH_3), 1.89-2.34 (2H, m), 2.52
(1H, m), 4.62 (2H, m, CH_2NO_2), 9.58 (1H, s).

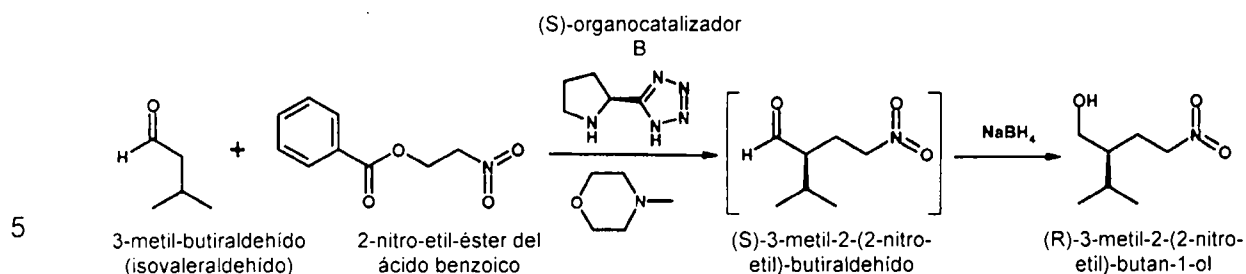
15 $^{13}\text{C-RMN}$: (150 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$), δ (ppm)
 $\delta = 12.5, 26.5, 42.1, 72.8, 204.0$.

MS: $(\text{MH} - \text{HNO}_2)^+ 84.9, (\text{M-H} - \text{HNO}_2)^+ 83.3, (\text{M-H})^+ 130.1$.

IR: (FTIR-microscopio de transmisión).
2833-2972 (CH), 2729 (Fermi-Res. aldehído, 1725(C=O),
20 1553 (as- NO_2), 1434 (CH) 1382 (Sy- NO_2).

Ejemplo 3: Adición de Michael organocatalítica del nitro-etileno
generado "*in situ*" hasta el isovaleraldehído, y reducción del aldehído
resultante mediante NaBH_4 . Organocatalizador de: (S)-pirrolidin-
25 tetrazol.

180



El benzoato de 2-nitro-etilo (0.39 gramos, 2 milimoles) y el isovaleraldehído (0.26 gramos, 3 milimoles) se disuelven en 4 mililitros de acetonitrilo a temperatura ambiente.

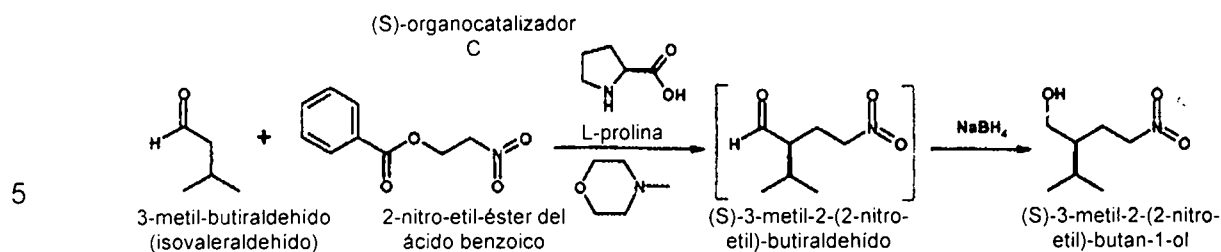
Se agrega el catalizador de (S)-pirrolidin-tetrazol B (42 miligramos, 0.3 milimoles) a temperatura ambiente. A esta solución se le agrega entonces, con agitación a 20°C, dentro de 5 minutos, la N-metil-morfolina (0.25 gramos, 2.5 milimoles), para dar una solución ligeramente amarilla. Después de 16 horas a -20°C, se consumió todo el benzoato de 2-nitro-etilo (control mediante HPLC). La reducción con borohidruro de sodio y el procesamiento se llevaron a cabo como en el Ejemplo 2.

La proporción enantiomérica determinada mediante HPLC a 205 nanómetros con una columna Chiralpak AD-H fue del 82 por ciento del enantiómero A y el 18 por ciento del enantiómero B.

Los datos analíticos son como en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 4: Adición de Michael organocatalítica del nitro-etileno generado "*in situ*" hasta el isovaleraldehído, y reducción del aldehído resultante mediante NaBH₄. Organocatalizador C: (S)-prolina.

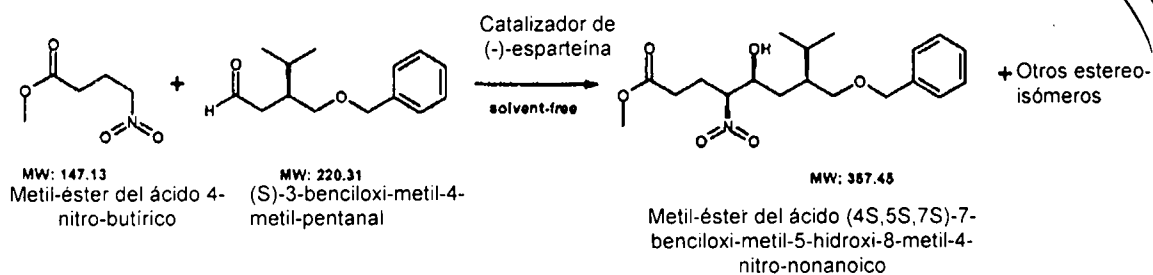
181



El benzoato de 2-nitro-etilo (0.39 gramos, 2 milimoles) y el isovaleraldehído (0.26 gramos, 3 milimoles) se disuelven en 4 mililitros de acetonitrilo a temperatura ambiente. Se agrega la L-prolina (catalizador C) (69 miligramos, 0.6 milimoles) a temperatura ambiente. A esta solución se le agrega entonces, con agitación a -20°C, dentro de 5 minutos, la N-metil-morfolina (0.25 gramos, 2.5 milimoles), para dar una solución ligeramente amarilla. Después de 16 horas a -20°C, se consumió todo el benzoato de 2-nitro-etilo (control mediante HPLC). La reducción con borohidruro de sodio y el procesamiento se hicieron como en el Ejemplo 2. La proporción enantiomérica determinada mediante HPLC a 205 nanómetros con una columna Chiralpak AD-H fue del 68 por ciento del enantiómero A y el 32 por ciento del enantiómero B.

Los datos analíticos son como en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 5: Reacción de nitro-aldol organocatalítica del 4-nitro-butanoato de metilo y el (S)-3-benciloxi-metil-4-metil-pentanal, catalizada mediante (-)-esparteína bajo condiciones sin solvente.



5

El 4-nitro-butirato de metilo (1.25 gramos, 7.64 milimoles), y 3.01 gramos del (S)-3-benciloxi-metil-4-metil-pentanal (4.66 milimoles) del Ejemplo 11, y 0.53 gramos de la (-)-esparteína, se mezclan entre sí, y se agitan sin ningún solvente adicional a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de ese tiempo, el control mediante HPLC mostró una conversión casi completa del nitro-butirato. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 3:1). Las fracciones que contenían al producto se recolectaron y se combinaron para dar el producto de nitro-aldol (mezcla de 4 estereoisómeros de acuerdo con HPLC, LCMS, y ^1H -RMN).

^1H -RMN: (400 MHz, d_6 -DMSO; δ_{H} (ppm), mezcla de estereoisómeros 0.8-0.9 (6H, m-d, $-\text{CH}_3$), 1.25-1.50 (2H, brm, $-\text{CH}-$), 1.62-1.87 (2H, brm, $-\text{CH}-$), 2.0-2.45 (4H, brm), 3.35-3.45 (2H, brm, $-\text{CH}_2\text{O}$), 3.60 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.78-3.88 (m, $\underline{\text{CHOH}}$, a partir del epímero 1), y 3.95-4.05 (m, $\underline{\text{CHOH}}$, a partir del epímero 2), 4.40-4.46 (2H, dd, ab, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.45-4.60 (1H, brm, $\underline{\text{CH}}-\text{NO}_2$), 5.82-5.90 (1H, m, $-\text{OH}$), 7.22-7.36 (5H, m, Ar).

25

MS: $[MH]^+ = 368$, $[M+NH_4]^+ = 385$.

IR: (FTIR-microscopio de transmisión).

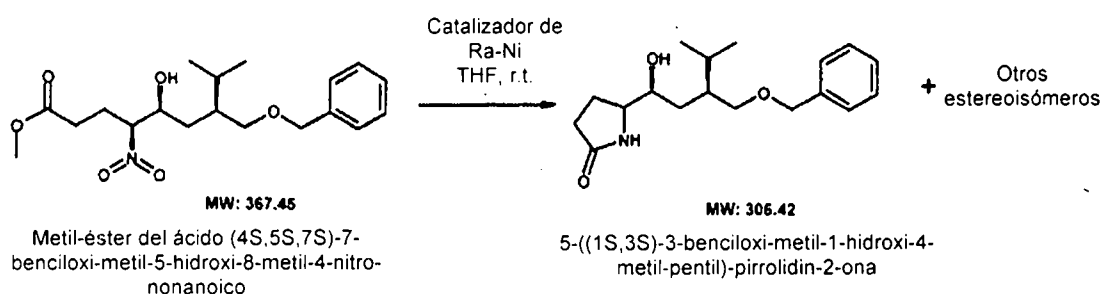
3404 (br.OH), 3064, 3031 (Bn-CH), 2958, 2874

(al.CH), 1738 (C=O), 1550 (asNO₂) 1369 (syNO₂), 1175,

5 1092, 1074 (C-O-C), 741, 700 [cm⁻¹].

Ejemplo 6: Hidrogenación del metil-éster del ácido (4S,5S,7S)-7-benciloxi-metil-5-hidroxi-8-metil-4-nitro-nonanoico con Ra-Ni hasta la pirrolidona protegida por bencilo.

10



15 1.0 gramo (2.72 milimoles) del metil-éster del ácido (4S,5S,7S)-7-benciloxi-metil-5-hidroxi-8-metil-4-nitro-nonanoico del Ejemplo 5, se disuelve en 25 mililitros de tetrahidrofurano seco, y entonces se hidrogena sobre Ra-Ni (Degussa) a presión normal y a temperatura ambiente durante la noche (durante aproximadamente

20 16 horas). Después de la conversión completa, el catalizador se filtra, y el solvente se evapora, para dar un aceite amarillo. De acuerdo con ¹H RMN, IR, MS, y HPLC, el aceite obtenido es una mezcla de cuatro compuestos diaestereoisoméricos de lactama.

¹H-RMN: (400 MHz, d₆-DMSO; δ_H (ppm), mezcla isomérica.

25 0.81-0.88 (6H, d múltiple, -CH₃), 1.10-1.42 (2H, brm, -

CH), 1.60-1.75 (1H, brm, CH), 1.75-2.15 (5H, brm, -CH₂),
 3.25-3.45 (4H, brm, N-CH₂, O-CH₂, -OCH₂), 4.38-4.48 (2H,
 -O-CH₂-Ph), 4.58-4.64 (1H, m, -OH), 7.22-7.38 (5H, m, H
 aromático), 7.46 & 7.54 (1H, dos d, NH, para 2
 diaestereómeros).

5

LC-MS: MH⁺ = 306 (4 isómeros).

IR: (FTIR-microscopio de transmisión).

3269 (br, NH,OH), 2957, 2872 (CH alifático), 1687

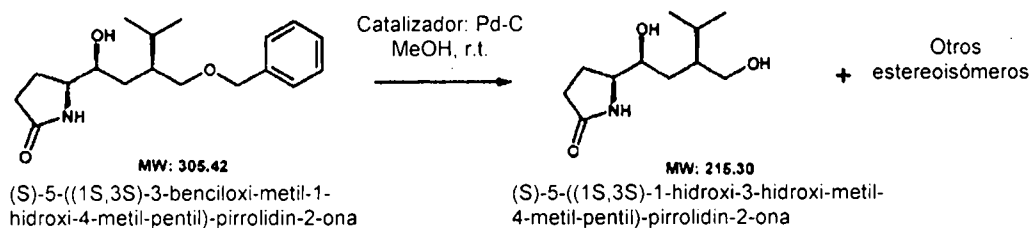
(amida, C=O), 1455, 1367 (CH₃), 1094, 1074 (C-O-C),

10

738, 699 [cm⁻¹].

Ejemplo 7: Hidrogenación de la (S)-5-((1S,3S)-3-benciloxi-metil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona hasta la (S)-5-((1S,3S)-1-hidroxi-3-hidroxi-metil-4-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona.

15



20

0.78 gramos (2.55 milimoles) de la (S)-5-((1S,3S)-3-benciloxi-metil-1-hidroxi-4-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona del Ejemplo 6, se hidrogenaron en 20 mililitros de metanol, entre la temperatura ambiente y 40°C, y a una presión normal, sobre 0.4 gramos de Pd/C (al 10 por ciento) durante 24 horas. Después de la conversión completa, el catalizador se filtra, y el solvente se evapora al vacío, para dar el producto desbencilado esterado como un aceite incoloro.

25

¹H-NMR: (400 MHz, d₆-DMSO); δH (ppm), mezcla isomérica (4 isómeros).

0.75-0.9 (6H, d múltiple, -CH₃), 1.1-1.3 (2H, brm, CH), 1.4-1.5 (1H, m, CH), 1.65-2.15 (6H, brm, -CH₂),
5 aproximadamente 3.3-3.45 (2H, brm, -CH₂-OH), 4.3 (1H, m, -N-CH-), 4.45-4.6 (t, -CH₂OH), 4.75-4.85 (2x d, -CHOH), 7.44, 7.46, 7.52, 7.53 (1H, 4 singuletes diferentes, NH-amida).

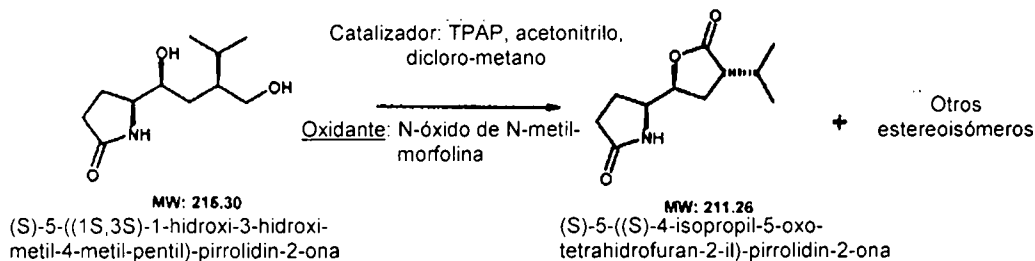
MS: [M+H]⁺ = 216.

10 IR: (FTIR microscopio de transmisión).

3323 (br, -OH, -NH), 2957, 2875 (CH alifático), 1684 (C=O, lactama), [cm⁻¹].

Ejemplo 8: Oxidación de la (S)-5-((1S,3S)-1-hidroxi-3-hidroxi-metil-4-metil-pentil)-pirrolidin-2-ona hasta la (S)-5-((S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-pirrolidin-2-ona.

20



0.400 gramos (1.85 milimoles) del producto de lactama-diol del Ejemplo 7, se disuelven en 18 mililitros de dicloro-metano y 2 mililitros de acetonitrilo. Se agrega 1 gramo de tamices moleculares (0.3 nanómetros, Perlform, Merck), y 0.75 gramos de 4-óxido de 4-metil-morfolina como oxidante a temperatura ambiente. Entonces se

25

agregan 64 miligramos de TPAP (perrutenato de tetrapropil-amonio) como catalizador. La mezcla de reacción se agita primero a temperatura ambiente durante 6 horas, y luego se agregan 64 miligramos adicionales del catalizador debido a que se observa solamente una conversión lenta. La mezcla de reacción se agita entonces durante la noche a temperatura ambiente, y finalmente a reflujo durante 3 horas. Después de la conversión completa, los solventes se evaporan al vacío, y el residuo se disuelve nuevamente en 30 mililitros de dicloro-metano. La solución de dicloro-metano se filtra sobre SiO₂ (10 gramos), y se eluye con dicloro-metano. Las fracciones recolectadas se evaporan al vacío, para dar 270 miligramos de un aceite color amarillo-rosado, el cual se disolvió nuevamente en dicloro-metano. Después de lavar con bisulfito, HCl 0.5N, de secar sobre MgSO₄, y de evaporar, se proporciona un aceite color amarillo.

El aceite se pudo cristalizar a partir del dietil-éter y hexano, para dar cristales grisáceos. Los cristales son una mezcla de dos estereoisómeros mayores (aproximadamente 1:1) de acuerdo con la RMN.

¹H-RMN: (400 MHz, C₆F₆-DMSO); δ_H (ppm), mezcla de isómeros.
0.80-0.90 (3H, d múltiple, -CH₃), 0.92-1.02 (3H, d múltiple, -CH₃), 1.60-1.80 (1H, brm, -CH), 1.95-2.25 (6H, brm, -CH₂ & -CH), 2.60-2.80 (1H, brm, -CH), 3.60-3.78 (1H, brm, N-CH), 4.30-4.42 (1H, brm, O-CH), 7.92 & 7.96, amida-H).

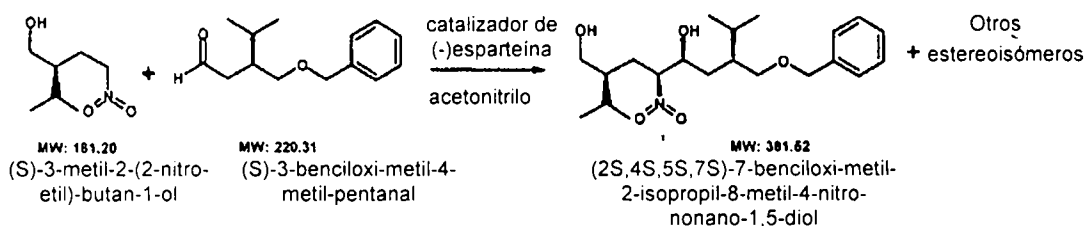
MS: $[M+H]^+ = 212$, $[2M+H]^+ = 423$.

IR: (FTIR microscopio de transmisión).

3239 (br, NH), 2962, 2875 (CH alifático), 1765 (s, C=O, lactona), 1685 (s, C=O, lactama), 1180 (C-O), $[cm^{-1}]$.

- 5 **Ejemplo 9:** Reacción de nitro-aldol organocatalítica del (S)-3-metil-2-(2-nitro-etil)-butan-1-ol y el (S)-3-benciloxi-metil-4-metil-pentanal, catalizada mediante (-)esparteína.

10



15

20

25

En un matraz se disuelven 1.5 gramos (77 milimoles) del (S)-3-benciloxi-metil-4-metil-pentanal y 0.84 gramos (5.21 milimoles) del 3-metil-2-(nitro-etil)-butan-1-ol VI, en 2 mililitros de acetonitrilo. A esta solución se le agregan 360 miligramos de (-)esparteína. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. El control mediante HPLC mostró todavía compuesto de nitro sin reaccionar. Por consiguiente, se agregó aldehído adicional (500 miligramos), y se continuó la agitación durante 24 horas adicionales. El solvente se evapora, y el residuo oleoso se pasa por cromatografía sobre gel de sílice con heptano/EtOAc (2:1). Las fracciones que contienen al producto se combinan para dar un aceite amarillo, el cual consiste, de acuerdo con la LCMS, en su mayor parte en una mezcla de tres estereoisómeros, con uno como el isómero mayor.

¹H-RMN: (500 MHz, CZ₆-DMSO); δ_H (ppm), mezcla isomérica, RMN de protones complejos.

0.76-0.88 (12H, d múltiple, 4x -CH₃), 0.99 (m, CH), 1.1-1.9 (sev. brm., -CH & CH₂), 3.35-3.45 (4H, brm, -CH₂O-), 3.7-3.95 (sev. brm, -CH-OH), 4.4-4.55 (2H, ab, -OCH₂Ph), 4.6-4.65 (1H, brm, -CH-NO₂), 5.28-5.38 (1H, d múltiple, -CH-OH), 7.25-7.4 (5H, m, ar. H).

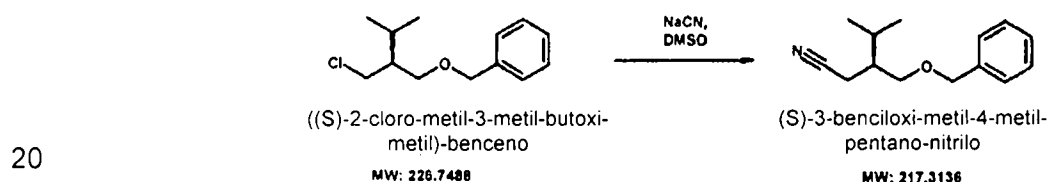
MS: [M+H]⁺ = 382.2 ; [M+NH₄]⁺ = 399.2.

IR: (FTIR microscopio de transmisión).

3396 (br, OH), 3089,3065,3031 (CH, Bn-H), 2959-2875 (al. CH), 1552 (as-NO₂), 1466, 1455 (ar.CH), 1369 (sy-NO₂), 1090,1072 (C-OH, C-O-C), 739,699 (ar, monosub.), [cm⁻¹].

Ejemplo 10: Sustitución de ((S)-2-cloro-metil-3-metil-butoxi-metil)-benceno con cianuro.

(Para el material de partida, véase: J. Maibaum y colaboradores, Helv. Ch. Acta, 86, 2848, 2003).



Un matraz se carga con 25.93 gramos (0.53 moles) de cianuro de sodio seco, y 195 mililitros de sulfóxido de dimetilo seco. La mezcla se calienta hasta una temperatura interna de 90°C. A esta mezcla se le agrega, por medio de un embudo de goteo, una solución de 100 gramos (0.441 moles) de ((S)-2-cloro-metil-3-metil-butoxi-

189

metil)-benceno en 55 mililitros de sulfóxido de dimetilo seco con
 agitación durante 1 hora. Después de 3 horas adicionales a 90°C, la
 mezcla de reacción (suspensión ligeramente amarilla) se enfría hasta
 la temperatura ambiente, y se agregan 500 mililitros de agua y 500
 5 mililitros de tolueno. La fase acuosa se separa y se retro-extrae con
 200 mililitros adicionales de tolueno. Las fases orgánicas
 combinadas se lavan dos veces con salmuera (200 mililitros), y se
 secan sobre Na₂SO₄, luego se filtran y se evaporan al vacío, y
 finalmente en un alto vacío, para dar el nitrilo casi puro como un
 10 aceite.

¹H-RMN: (400 MHz, d₆-DMSO); δ_H (ppm)

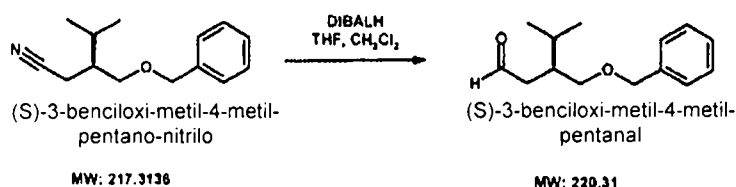
0.88-0.89 (3H, d, CH₃), 0.90-0.91 (3H, d, CH₃), 1.70-1.83
 (2H, m, 2xCH), 2.48- 2.64 (2H, ddd.abx, CH₂CN), 3.38-
 3.42 (1H, dd, OCH₂), 3.51-3.55 (1H, dd, OCH₂) 4.45-4.53
 15 (2H, dd, ab, PhCH₂O), 7.32-7.39 (5H, m, H aromático).

MS: [M+H]⁺ = 218, [M + NH₄]⁺ = 235.

IR: (FTIR-Microscopio de transmisión).

3089,3064 (ar.CH), 2964,2875 (al.CH), 2244 (CN), 1455
 (Ph), 1369 (CH₃), 1103 (C-O-C) 739, 699 (arCH) [cm⁻¹].

20 **Ejemplo 11:** Reducción del (S)-3-benciloxi-metil-4-metil-pentano
 -nitrilo con DIBALH hasta el aldehído.



25

Un matraz se carga con 12.0 gramos (0.0552 moles) del (S)-3-benciloxi-metil-4-metil-pentano-nitrilo, y se disuelven en 50 mililitros de tetrahidrofurano. La solución se enfría a 0-5°C, y se agregan 100 mililitros de una solución fresca de DIBAH en dicloro-metano (0.080 moles, 1.45 equivalentes) por medio de un embudo de goteo durante 1 hora. Después de agitar durante 1 hora adicional, la HPLC muestra la conversión completa. La mezcla de reacción se apaga sobre HCl 1N (200 mililitros) a 0°C con agitación. Se agregan 200 mililitros adicionales de tetrahidrofurano, y las fases se separan. La fase acuosa se extrae tres veces con 60 mililitros de terbutil-metil-éter. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄. Después de la filtración, los solventes se evaporan bajo presión reducida, y finalmente en un alto vacío, para dar el producto como un aceite.

¹H-RMN: (400 MHz, d₆-DMSO); δ_H (ppm).

δ = 0.81-0.82 (3H₁ d, -CH₃), 0.85-0.86 (3H₁ d, -CH₃), 1.68-1.80 (1H, m, CH), 2.08-2.19 (1H, m, CH), 2.25-2.30 (1H, ddd, -CH₂), 2.37-2.42 (1H, ddd, CH₂), 3.28-3.32 (1H, dd, -OCH₂), 3.43-3.46 (1H, dd, -OCH₂), 4.40-4.44 (2H, dd, PhCH₂O), 7.22-7.38 (5H, m, H aromático), 9.65 (1H, t, H ald.).

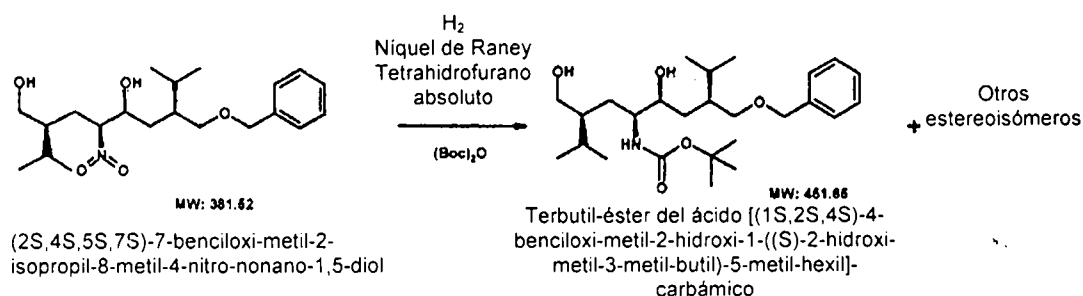
MS: [M-H]⁺ = 219.3.

IR: (FTIR-Microscopio de transmisión).

3088,3031 (arCH), 2960,2873 (al.CH), 2723 (Fermi Res. Ald.), 1724 (C=O), 1465, 1368 (CH₃), 1103 (C-O-C), 737, 698 (monoCH), [cm⁻¹].

$[\alpha]_D = -12.6^\circ$ (0.983% en MeOH).

Ejemplo 12: Hidrogenación del (2S,4S,5S,7S)-7-benciloxi-metil-2-isopropil-8-metil-4-nitro-nonano-1,5-diol con níquel de Raney en la presencia de Boc_2O .



10

0.64 gramos (1.67 milimoles) del producto de nitro-aldol del Ejemplo 9, y 0.42 gramos (1.92 milimoles) de Boc_2O , se disuelven en 20 mililitros de etanol. Entonces se agregan 0.2 gramos de níquel de Raney (B113 W Degussa).

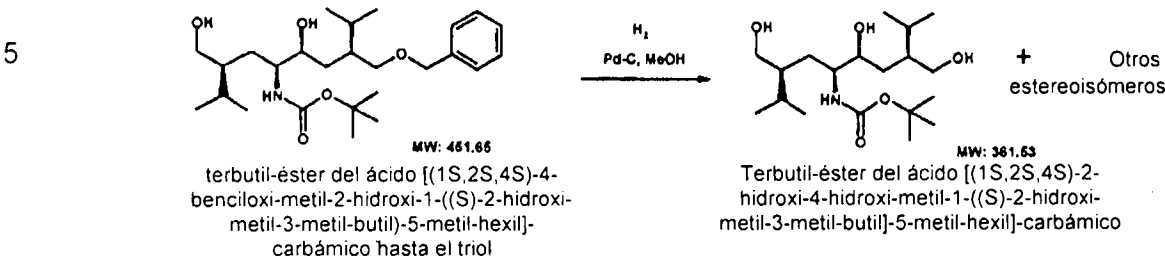
15 La mezcla se hidrogena a presión normal y a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega níquel de Raney adicional (0.4 gramos) en dos porciones, con un intervalo de tiempo de 6 horas, y se continúa la hidrogenación hasta que se consume el >95 por ciento del hidrógeno calculado, y la HPLC muestra la conversión completa.

20 El catalizador se filtra y se lava con 10 mililitros de etanol dos veces. El solvente se remueve al vacío para dar un aceite amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía para remover el exceso de Boc_2O , dando una mezcla de estereoisómeros, con un espectro de RMN de protones complejos.

25 MS: $[M + H]^+ = 452.3, 352.3$ ($MH^+ - \text{Boc}$).

192

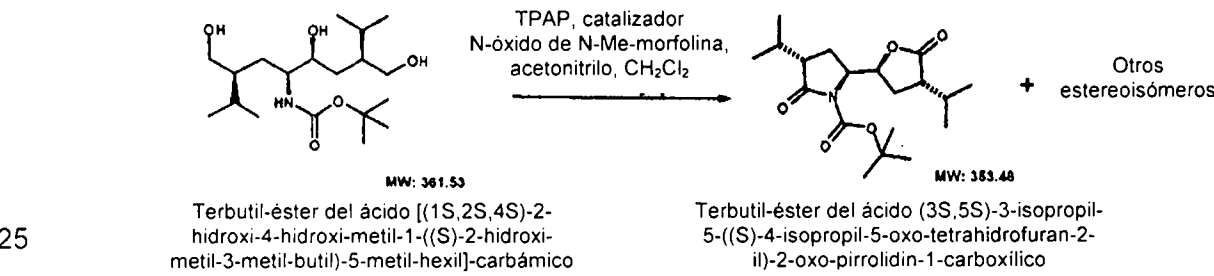
Ejemplo 13: Hidrogenación del terbutil-éster del ácido [(1S,2S,4S)-4-benciloxi-metil-2-hidroxi-1-((S)-2-hidroxi-metil-3-metil-butil)-5-metil-hexil]-carbámico hasta el triol.



0.45 gramos (1 milimol) del compuesto protegido por N-BOC-benciloxilo (IXa) del Ejemplo 12, se hidrogenan en 20 mililitros de metanol a temperatura ambiente y a presión normal, con 0.2 gramos de Pd/C (al 10 por ciento) durante 24 horas. Después de la conversión completa, el catalizador se filtra, el residuo del catalizador se lava con metanol, y el solvente se evapora al vacío, para dar 0.35 gramos del producto crudo desbencilado esterado como un aceite incoloro, como una mezcla de estereoisómeros.

MS: [M + H]⁺ = 362.5.

Ejemplo 14A: Oxidación del terbutil-éster del ácido [(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-hidroxi-metil-1-((S)-2-hidroxi-metil-3-metil-butil)-5-metil-hexil]-carbámico con el perrutenato de tetrapropil-amonio catalítico (TPAP) y N-óxido de N-metil-morfolina.



19B

1.08 gramos (3.0 milimoles) del compuesto de NH-BOC-triol del
Ejemplo 13, se disuelven en 15 mililitros de dicloro-metano y 5
mililitros de acetonitrilo. Se agregan 1 gramo de tamices moleculares
5 (0.3 nM, con Perlform, Merck) y 3.65 gramos de hidrato de 4-óxido
de 4-metil-morfolina (27 milimoles) como oxidante a temperatura
ambiente. Entonces se agregan 176 miligramos (0.5 milimoles) de
TPAP (perrutenato de tetrapropil-amonio) como catalizador. La
mezcla de reacción se agita primero a temperatura ambiente durante
10 3 horas, y luego se calienta a reflujo durante la noche. Después de la
conversión completa (HPLC, 205 nanómetros), los solventes se
evaporan al vacío, y el residuo se disuelve nuevamente en 30
mililitros de dicloro-metano. La solución de dicloro-metano se filtra
sobre SiO₂ (15 gramos) para remover el TPAP, y se eluye con
15 dicloro-metano. Las fracciones que contienen al producto se
evaporan al vacío para dar 870 miligramos de un aceite color
amarillo-rosado, el cual se disuelve nuevamente en dicloro-metano.

Después de lavar con bisulfito, HCl 0.5N, de secar sobre
MgSO₄, y de evaporar, se obtiene un aceite color amarillo-rosado.

20 El aceite se cristaliza a partir de dietil-éter y hexano, para dar
cristales grisáceos. Los cristales son una mezcla de
estereoisómeros. Las señales de ¹H-RMN del estereoisómero
(S,S,S,S) se identifican en la mezcla.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): 4.52-4.48 (m,1H), 4.34-4.29 (m,1H), 2.68-
25 2.62 (m,1H), 2.55-2.49 (m,1H), 2.24-2.08 (m,4H), 2.03-1.94 (m,1H),

1.81-1.75 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.02-0.98 (pst, 6H), 0.92-0.91 (d, 3H),
0.85-0.84 (d, 3H).

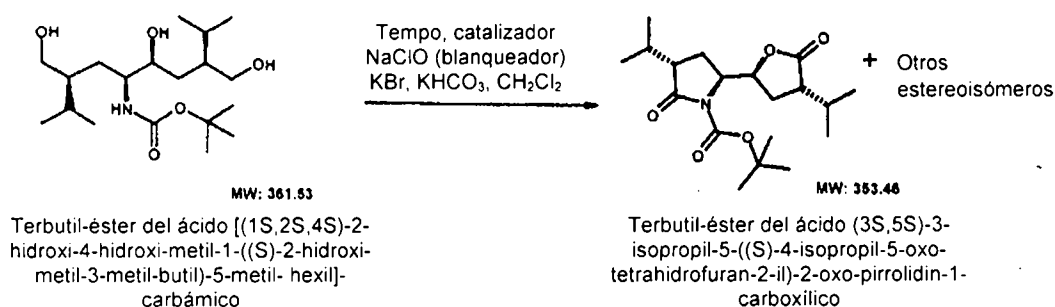
MS : $MH^+ = 354$.

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

5 Microscopio de transmisión).

Ejemplo 14B: Oxidación del terbutil-éster del ácido [(1S,2S,4S)-2-hidroxi-4-hidroxi-metil-1-((S)-2-hidroxi-metil-3-metil-butil)-5-metil-hexil]-carbámico con Tempó catalítico y blanqueador (NaOCl) como oxidante.

10



15

1.0 gramo (2.76 milimoles) del compuesto de "N-Boc-triol" del Ejemplo 13, se disuelve en 10 mililitros de dicloro-metano. La solución se enfría a 0°C, y se agregan 18 miligramos de Tempó como catalizador. Se agregan 5 mililitros de una solución acuosa (al 25 por ciento) de bromuro de potasio y 12 mililitros de una solución acuosa (al 14 por ciento) de $KHCO_3$ con agitación. A esta mezcla bifásica se le agrega, por medio de un embudo de goteo, una solución acuosa (40 mililitros, al 8.5 por ciento) de NaOCl (blanqueador) con agitación rápida durante 20 minutos. El color de la mezcla de reacción cambia hasta naranja, y luego, después de 15 minutos,

20

25

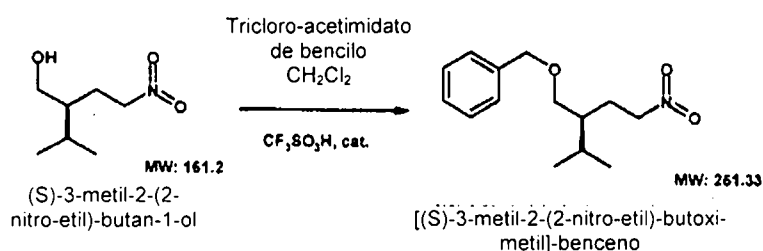
hasta amarillo. Después de 30 minutos de agitación, se agregan
 otros 18 miligramos de Tempo, 5 mililitros de una solución de KBr, y
 10 mililitros de una solución de KHCO_3 . Luego se agregan
 nuevamente 5 mililitros de una solución acuosa (al 8.5 por ciento) de
 5 NaClO con agitación vigorosa a 0°C .

La TLC muestra una conversión casi completa. Para el
 procesamiento, se agregan 50 mililitros de una solución acuosa de
 tiosulfato de sodio (al 10 por ciento). Las fases se separan, y la fase
 orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , y se evapora,
 10 para dar 0.73 gramos de un material cristalino semi-sólido blanco, el
 cual es un producto casi puro de acuerdo con el análisis de RMN y
 HPLC. El material crudo se recrystaliza a partir de acetato de
 etilo/heptano (6 mililitros/18 mililitros), para dar el compuesto del
 título puro de la Boc-lactama-lactona.

15 Los datos espectroscópicos de la muestra son iguales a los
 reportados en la Publicación Internacional Número WO2007/045420
 A2, página 64.

Ejemplo 15: Protección del (S)-3-metil-2-(2-nitro-etil)-butan-1-ol
 con benciloxilo.

20



25

1.0 gramo (6.2 milimoles) del (S)-3-metil-2-(2-nitro-etil)-butan-

1-ol se disuelve en 15 mililitros de dicloro-metano a temperatura ambiente, y se agregan 2.35 gramos (6.8 milimoles) de (2,2,2)-tricloro-acetimidato de bencilo y 50 miligramos (0.33 milimoles) de ácido trifluoro-metan-sulfónico como catalizador a 0°C con agitación.

- 5 Se forma un precipitado blanco de la tricloro-acetamida después de un corto periodo de tiempo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, y, después de la conversión completa (TLC), la mezcla de reacción se filtra para remover la tricloro-acetamida precipitada. El filtrado se lava con una solución
- 10 acuosa saturada de bicarbonato, con agua, y se seca sobre Na₂SO₄. El solvente se evapora al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se pasa por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/heptano (1:4), para dar el producto como un aceite.

¹H-RMN: (400 MHz, CDCl₃); δ_H (ppm).

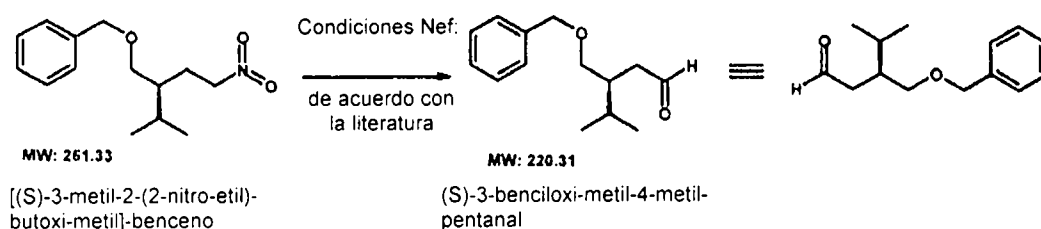
- 15 δ = 0.83 (6H, d, 2 x CH₃), 1.43-1.52 (1H, brm, -CH), 1.62-1.72 (1H, m, -CH), 1.88- 1.98(1H, m, -CH), 2.02-2.12 (1H, m, -CH), 3.27-3.33 (1H, dd, -OCH), 3.38-3.44 (1H, dd, -OCH), 4.32-4.48 (4H, m comp., -CH₂-NO₂, & -OCH₂-Ph), 7.20-7.36 (5H, brm, H aromático).

- 20 MS: [M + H] = 252.

IR: (FTIR-Microscopio de transmisión).

2961, 2931, 2875, 1552 (-NO₂), 1384 (-NO₂), 1095 (C-O), 739, 699 [cm⁻¹].

- Ejemplo 16:** Reacción de Nef del [(S)-3-metil-2-(2-nitro-etil)-butoxi-metil]-benceno.
- 25



5

Ejemplo 16A: De acuerdo con el procedimiento de la literatura B:

1.0 gramo (4 milimoles) del compuesto de nitro del Ejemplo 15, se disuelve en una mezcla de N,N'-dimetil-formamida/agua (9:1, 10 mililitros). A esta solución se le agrega, a temperatura ambiente, una solución del percarbonato de sodio comercial (5 milimoles) en agua con agitación. La mezcla de reacción se calienta hasta 40°C, y se agita hasta la conversión completa (HPLC) del material de partida. La mezcla de reacción se diluye con agua, el pH se ajusta a 7, y el producto se extrae a partir de la fase acuosa con acetato de etilo 815 mililitros, tres veces). Las fases orgánicas combinadas se evaporan al vacío, y el producto crudo se pasa por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:4).

El aldehído obtenido es idéntico de acuerdo con la TLC, la HPLC, y los datos espectroscópicos, al compuesto obtenido en el Ejemplo 11.

Ejemplo 16B: De acuerdo con el procedimiento de la literatura D:

Una solución de 1.0 gramo (4 milimoles) del compuesto de nitro del Ejemplo 15, en 10 mililitros de etanol absoluto, se agrega lentamente, con agitación, a una solución de 640 miligramos (16 milimoles) en 10 mililitros de etanol a temperatura ambiente y bajo

25

198

una atmósfera de N₂. Después de agitar durante 15 minutos, se
evapora el etanol al vacío. El nitronato de sodio pegajoso semi-
sólido resultante se disuelve en 15 mililitros de agua, y la solución
acuosa se agrega entonces lentamente por goteo a una mezcla de
5 dos capas bien agitada de ácido sulfúrico (al 10 por ciento) y hexano
normal, a 0°C. Después de la adición completa del nitronato de
sodio, se continúa la agitación durante 1 hora a 0°C. La fase de
hexano se separa, y la fase acuosa se extrae tres veces con hexano
normal (25 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se secan
10 sobre MgSO₄, y luego se evaporan al vacío para dar el aldehído
crudo. El producto crudo se purifica mediante filtración sobre gel de
sílice con heptano/acetato de isopropilo (9:1), para dar el compuesto
casi puro. La TLC, la HPLC, y los datos espectroscópicos son iguales
a aquéllos para el compuesto obtenido en el Ejemplo 11.

15 a) P. Ceccherelli y colaboradores, Synth. Commun., 28,
3054 (1998).

b) G. Kabalka y colaboradores, Synth. Commun., 22, 2587
(1992).

c) F. Urpi y colaboradores, THL, 31, 7499 (1990).

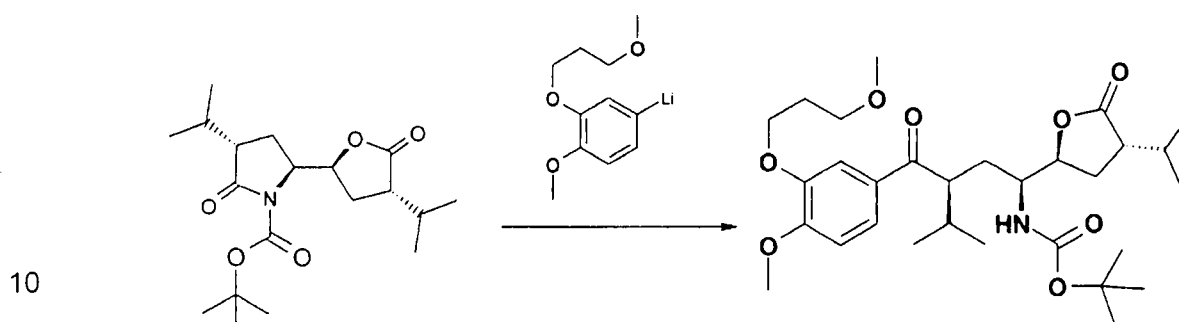
20 d) H. Chikashita y colaboradores, Synth. Commun., 17, 677
(1987).

e) R. Ballini, M. Petrini, Tetrahedron, 60, 1017 (2004),
revisión.

La lactama-lactona protegida por BOC de la Fórmula (I) se
25 puede convertir adicionalmente hasta el alisquireno como se

describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO2007/045420. Por ejemplo, se puede emplear la siguiente metodología.

Ejemplo 17: Reacción de la BOC-lactama-lactona con el compuesto de arilo-Li:



8.56 gramos (31.12 milimoles) del bromuro de arilo se disuelven en 125 mililitros de tetrahidrofurano en un primer matraz. La solución se enfría a una temperatura interna de -70°C . A esta solución se le agregan, a través de un tiempo de 1 hora, 19.8 mililitros (31.69 milimoles) de una solución de N-butil-litio 1.6M en hexano. La solución de la reacción se convierte entonces hasta un color rosado-rojo. La solución se deja agitándose durante 1 hora a -70°C . Se disuelven 10.0 gramos de la BOC-lactama-lactona (28.29 milimoles) en 125 mililitros de tetrahidrofurano seco en un segundo matraz. La solución se enfría a una temperatura interna de -50°C bajo una corriente de argón. A esta solución se le agrega la solución del compuesto de arilo-litio (del matraz número 1) de -55°C a -50°C durante un tiempo de 30 minutos.

25 La mezcla de reacción se agita entonces a -50°C durante 3

horas. La reacción se enfría hasta una temperatura de -70°C durante la noche.

Al día siguiente, se prepara una segunda parte del compuesto de arilo-litio con 1.28 gramos de bromuro de arilo (4.65 milimoles), y 3 mililitros de N-butil-litio, de la misma manera que se describió, y se agregan a una temperatura interna de -50°C , durante un tiempo de 10 minutos, a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se deja agitándose durante 4 horas a -50°C .

Para el procesamiento, la mezcla de reacción se pone sobre una mezcla de 125 mililitros de tolueno y 250 mililitros de una solución de ácido cítrico al 10 por ciento en agua, a $0-5^{\circ}\text{C}$, durante 20 minutos. El apagado es exotérmico. La fase orgánica se lava con 150 mililitros de ácido cítrico al 10 por ciento en agua (75 mililitros, dos veces), y 150 mililitros de NaHCO_3 [al 8 por ciento], (75 mililitros, dos veces). La fase orgánica se lava hasta un pH neutro con 150 mililitros de agua (75 mililitros, dos veces), y se evapora, para proporcionar el compuesto crudo como un sólido amorfo casi blanco.

Para purificar el compuesto deseado, una parte del sólido (6.72 gramos, 12.22 milimoles) se disuelve en 60 mililitros de etanol. A la solución incolora transparente resultante se le agregan, a $0-5^{\circ}\text{C}$, 28 mililitros de una solución de hidróxido de litio 1N durante un tiempo de 20 minutos. Esta mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente (21°C), y se agita a esta temperatura durante un período de 1 hora. Después de este tiempo, el agua y el etanol se evaporan

pol

parcialmente, y el precipitado resultante se diluye con 100 mililitros de agua y 50 mililitros de tolueno, para dar una solución transparente. El producto deseado está ahora en la fase acuosa básica. La fase de agua se lava con 150 mililitros de tolueno (50 mililitros, tres veces). A la fase de agua se le agregan 75 mililitros de acetato de etilo. A esta mezcla de reacción, se le agregan 7.1 gramos (33.66 milimoles) de ácido cítrico. El producto protonado está ahora en la fase orgánica. La mezcla se deja agitándose a temperatura ambiente al principio, y posteriormente a 50°C. Después de 12 horas de agitación, se agregan 3.6 gramos de ácido cítrico (17.1 milimoles) a la mezcla, y se continúa la agitación a 50°C durante 24 horas. Entonces se separa la fase de agua, y se agregan 7.1 gramos de ácido cítrico en 50 mililitros de agua a la solución orgánica. La solución bifásica se agita entonces durante 6 horas adicionales a 50°C. Las capas se separan, y se agregan nuevamente 7.1 gramos de ácido cítrico en una solución acuosa. La mezcla de reacción se agita durante la noche a una temperatura interna de 50°C. Para el procesamiento, se agregan 50 mililitros de agua a la solución de la reacción a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con 50 mililitros de agua (25 mililitros, dos veces) y 50 mililitros de NaHCO₃ [al 8 por ciento] (25 mililitros, dos veces). La fase orgánica se lava hasta un pH neutro con 50 mililitros de agua (25 mililitros, dos veces), y se evapora, para proporcionar el compuesto deseado como un aceite muy viscoso.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): (2 rotámetros), 7.52-7.50 (d, 1H), 7.37

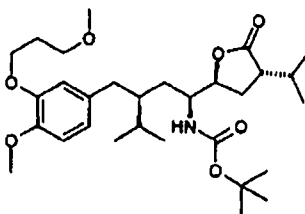
902

(s,1H), 7.04-7.02 (d,1H), 6.99 (s,1H), 4.35-4.31 (m,1H), 4.06-4.04 (t,2H), 3.83 (s,3H), 3.49-3.46 (m,3H), 3.25 (s,3H), 2.51-2.49 (m,1H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.63-1.58 (t,1H), 1.25 (s,9H), 0.97-0.95 (d, 3H), 0.92-0.91 (d,3H), 0.86-0.84 (d,3H), 0.83-0.81 (d,3H), 0.80-0.78 (d,3H).

MS: $[MH - Boc]H^+ = 450$.

R_f = 0.45 (heptano:EtOAc = 1:1).

Ejemplo 18: Hidrogenación directa del compuesto de aril-carbonilo para producir el terbutil-éster del ácido {(1S,3S)-1-((S)-4-isopropil-5-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-3-4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil-4-metil-pentil}-carbámico:



5.5 gramos (10 milimoles) del compuesto de aril-carbonilo preparado anteriormente, se disuelven en una mezcla de 90 mililitros de etanol y 10 mililitros de agua. A la mezcla se le agregan 5 gramos del catalizador de Pd-C (al 10 por ciento), agua conteniendo aproximadamente el 50 por ciento de Johnson Matthey, tipo 39. La mezcla se agita a temperatura ambiente y a presión normal durante 20 horas. Después de ese tiempo, la conversión del material de partida es del 98 por ciento y del 66 por ciento del compuesto deseado que se formó, junto con el 28 por ciento de alcoholes epiméricos y el 4 por ciento de la pirrolidina-lactona. La

903

hidrogenación bajo las mismas condiciones se continúa durante otras 48 horas sin catalizador adicional. Después de ese tiempo, el catalizador se filtra y el solvente se evapora bajo presión reducida, para proporcionar un aceite (5.9 gramos), el cual contiene, de acuerdo con la HPLC, el 89 por ciento del producto deseado. El aceite se trata y se agita a 0°C con 10 mililitros de heptano normal (mezcla de isómeros), y se siembra con una pequeña cantidad del compuesto del producto deseado, después de que se empieza a cristalizar el producto. El matraz se almacena en el refrigerador durante la noche, y durante otras 24 horas a -18°C. El producto se filtra y se lava con pequeños volúmenes de heptano normal muy frío, para dar, después del secado al vacío, el producto deseado, el cual es puro de acuerdo con la HPLC, la TCL, y la ^1H -RMN.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 0.74-0.76 (2xd, 6H), 0.85-0.87 (d, 3H), 0.92-0.94 (d, 3H), 1.16- 1.23 (bm, 1H), 1.38, (s, 9H, Boc), 1.5-1.65 (br-m, 2H), 1.95-2.15 (br-m, 5H), 2.50-2.35 (br-m, 1H), 2.45-2.52 (br-m, 1H), 2.50-2.59 (br-m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.70-3.80 (s+m, 4H), 4.03 (t, 2H), 4.28-4.35 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.69 (d, 1H).

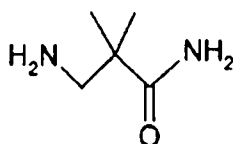
IR: (FTIR-Microscopio de transmisión).

3358 (-NH), 1773 (lactona), 1705 (carbamato), 1518 (amida II) cm^{-1} ;

MS: $\text{MH}^+ = 535.7$.

El compuesto anterior se puede hacer reaccionar adicionalmente con un compuesto de la fórmula mostrada en seguida:

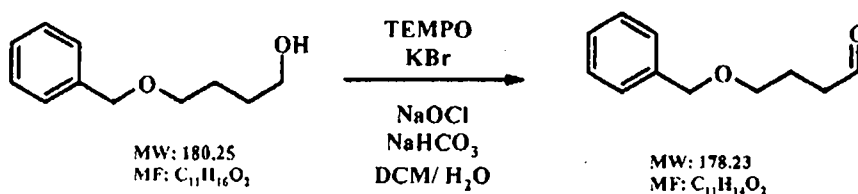
vol



Esta conversión puede proceder de acuerdo con las reacciones
5 de acoplamiento de péptidos típicas bien conocidas en la técnica,
por ejemplo, en analogía al proceso que se da a conocer en la
Patente Europea Número EP-A-678 503; véanse en particular los
Ejemplos 124 y 131; o como se da a conocer en la Publicación
Internacional Número WO02/02508, en particular en el Ejemplo H1
10 de la página 35 (preparación del J1).

La remoción del grupo BOC se lleva a cabo utilizando la
química estándar de grupos protectores, siguiendo los
procedimientos descritos en la literatura referenciada más adelante,
o empleando los métodos bien conocidos en este campo; véase, por
15 ejemplo, la Patente Europea Número EP-A-0678 503, en particular el
Ejemplo 130, y opcionalmente la formación de sal utilizando las
condiciones de reacción como se describen, por ejemplo, en la
Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US-A-5,
559,111, véase en particular el Ejemplo 83.

20 **Ejemplo 19:** 4-benciloxi-butiraldehído.



25 Se sigue un procedimiento como es descrito por Rychnovsky

905

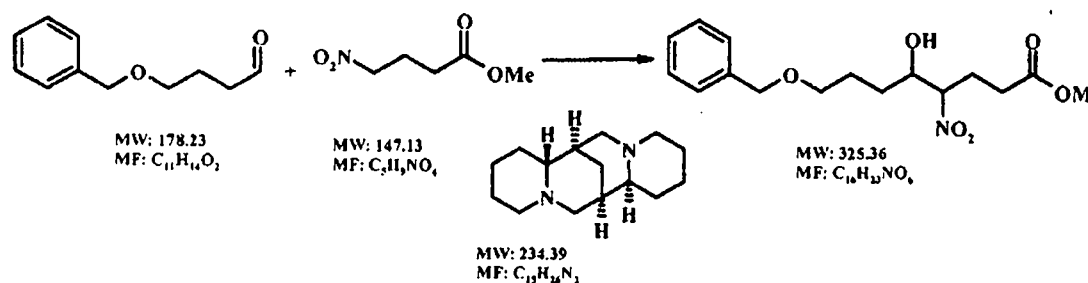
(Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 2822-2826).

A una solución agitada del 4-benciloxi-butan-1-ol (50) (10.28 gramos, 57 milimoles) en dicloro-metano (570 mililitros) a 0°C, se le agregan bromuro de potasio (1.36 gramos, 11.4 milimoles, en 23 mililitros de agua), Tempo (0.178 gramos, 1.14 milimoles), y luego se agrega una mezcla de hipoclorito de sodio (9.1 por ciento de cloro disponible, 50 mililitros, 80 milimoles), agua (64 mililitros), y una solución acuosa de bicarbonato de sodio (al 8 por ciento, 114 mililitros). La mezcla bifásica color naranja se agita vigorosamente hasta que se desvanece el color naranja (30 minutos). Las fases se separan, y la capa acuosa se extrae con dicloro-metano. Los orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y se concentran, para proporcionar un aceite color naranja.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)

δ_{H} (ppm) 9.80 (1H, s, CHO), 7.38-7.29 (5H, m, Ar-H), 4.50 (2H, s, Ph- CH_2O), 3.52 (2H, t, J 6 Hz), 2.56 (2H, dt, J 1.6 Hz, 7.1Hz), 1.97 (2H, qu, J 7.1Hz).

Ejemplo 20: Metil-éster del ácido 8-benciloxi-5-hidroxi-4-nitro-octanoico.



El 4-benciloxi-butanal (1.463 gramos, 8.2 milimoles), 4-nitro-
 butirato de metilo (1.29 gramos, 8.8 milimoles), y (-)esparteína (206
 miligramos, 0.88 milimoles), se combinan y se agitan a temperatura
 ambiente durante 6 horas. Se agrega EtOAc (5 mililitros), y la
 5 solución se filtra a través de sílice. El solvente se remueve al vacío,
 para proporcionar un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6)

δ_{H} (ppm) 7.36-7.26 (5H, m, Ar-H), 5.44/5.40 (1H, d, J 6.7
 Hz, OH, sin+anti), 4.59-4.50 (1H, m, CHNO_2), 4.45/4.44 (2H,
 10 s, Ar- CH_2O , sin+anti), 3.91-3.76 (1H, m, CHOH), 3.60 (3H,
 s, OCH_3), 3.44 (2H, t, J 6.1 Hz, OCH_2R), 2.43-2.25 (2H, m),
 2.21-1.97 (2H, m), 1.83-1.34 (4H, m).

^{13}C RMN (150 MHz, DMSO- d_6)

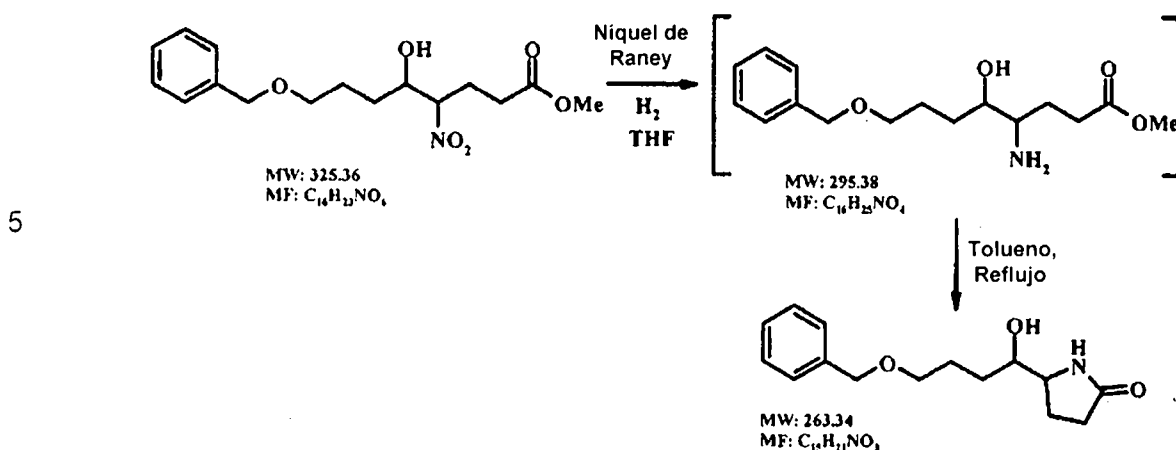
δ_{C} (ppm) 172.41/172.10 (C=O), 138.66, 128.24, 127.44,
 15 127.42, 127.36, 92.23/91.13 (CHNO_2), 71.78/71.51 (CHOH),
 70.80(ArCH_2O), 69.34/69.27 (OCH_2R), 51.56/51.50,
 29.93/29.83, 29.58/29.53, 25.58, 24.93/24.87.

LRMS (ES+) m/z (ión, intensidad) 343 (23, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), 326 (100,
 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

20 (ES-) m/z (ión, intensidad) 324 (100, $[\text{M}-\text{H}]^+$).

FTIR ν_{max} (puro, cm^{-1}) 3435 (br, OH), 3088 (w), 3064 (w), 3031
 (w), 2954 (m), 2863 (m), 1737 (s, C=O), 1550 (s, NO_2),
 1453 (m), 1439 (m), 1365 (m), 1205 (m), 1175 (m), 1098
 (m), 741 (m), 700 (m).

25 **Ejemplo 21:** 5-(4-benciloxi-1-hidroxi-butil)-pirrolidin-2-ona.



10 2.0 gramos (6.21 milimoles) del éster del experimento anterior
(Ejemplo 20) en tetrahidrofurano (40 mililitros) se hidrogenan (1
atmósfera, a temperatura ambiente) en la presencia de níquel de
Raney (1 gramo). Una vez que se completa la reacción, se decanta
el tetrahidrofurano, y el catalizador se lava con tetrahidrofurano (25
15 mililitros, tres veces). El solvente se remueve al vacío. La TLC
muestra una mancha positiva de ninhidrina, que indica que la
ciclación está incompleta. El residuo se pone a reflujo en tolueno (50
mililitros) durante 3 horas. El solvente se remueve para proporcionar
un aceite color café. El residuo se disuelve en EtOAc (10 mililitros), y
20 se filtra a través de gel de sílice, eluyendo con EtOAc, luego con
metanol para eluir el producto. El solvente se remueve para
proporcionar el producto deseado como un aceite color café.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6)

25 δ_H (ppm). 7.58+7.50 (1H, s, NH, sin+anti), 7.33-7.25 (5H,
m, Ar-H), 4.69 (1H, d, OH), 4.43 (2H, s, OCH_2Ar), 3.41

(2H, t, J 6.6 Hz, OCH_2R), 3.28 (1H, m, CHNH), 3.21 (1H, m, CHOH), 2.20-1.82 (4H, m, lactama- CH_2 , dos veces), 1.61-1.14 (4H, m, alquilo- CH_2 , dos veces).

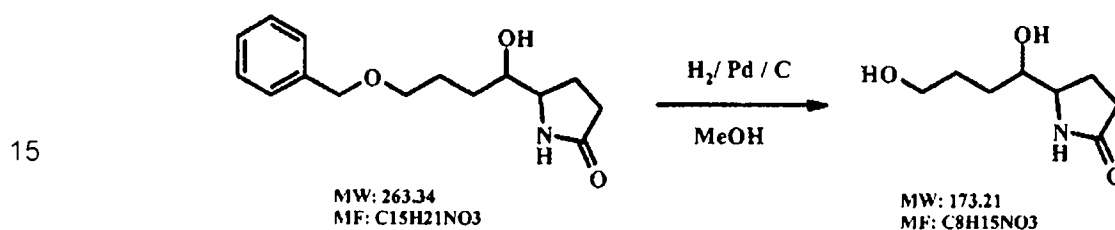
^{13}C RMN (150 MHz, DMSO-d_6)

5 δ_c (ppm) 176.95 (C=O), 138.69, 128.10, 127.39, 127.29, 72.94, 71.77, 69.69, 58.34, 30.42, 29.14, 25.69, 21.46.

LRMS (ES+) m/z (ión, intensidad) 264 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

FTIR ν_{max} (puro, cm^{-1}) 3306 (br, OH + NH), 3089 (w), 3064 (w), 3031 (w), 2931 (m), 2861 (m), 1685 (s, C=O), 1496 (w), 10
10 1454 (m), 1363 (m), 1276 (br), 1098 (s), 1077 (s), 739 (m), 699 (m).

Ejemplo 22: 5-(1,4-dihidroxi-butil)-pirrolidin-2-ona.



0.91 gramos (3.46 milimoles) del benciloxi-éter del experimento anterior (Ejemplo 21) en MeOH (20 mililitros) se hidrogenan (1 atmósfera, a temperatura ambiente) con paladio sobre carbón como catalizador (200 miligramos). Una vez que se completa la reacción, la filtración del catalizador es seguida por la remoción del solvente al vacío, para proporcionar el producto deseado.

20

^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6)

25 δ_H (ppm) 7.55/7.49 (1H, s, NH, sin+anti), 4.67 (1H, t, J 5.6 Hz, CHOH), 4.39 (1H, q, J 5.3 Hz, CHOH), 3.38 (2H,

¹³C RMN (150 MHz, DMSO-d₆)

5 δ_c (ppm) 176.91 (C=O), 73.23/71.91 (CHOH), 60.85,
30.18, 29.83, 28.94, 23.01, 21.27.

LRMS (ES+) ^m/_z (ión, intensidad) 369 (3, [2M+Na]⁺), 347 (19,
[2M+H]⁺), 174 (100, [M+H]⁺), 156 (12, [M-H₂O]⁺).

FTIR ν_{max} (puro, cm⁻¹) 3326 (br, OH), 2942 (m), 2877 (m), 1678
10 (s, C=O), 1442 (m), 1422 (m), 1284 (m), 1059 (m, C-O),
1009 (w).

15



3.0 gramos (17.3 milimoles) de una mezcla isomérica de lactama-diol del experimento anterior (Ejemplo 22) se disuelven en una mezcla bifásica de 52 mililitros de una solución acuosa de KaHCO_3 (al 14 por ciento), y 10 mililitros de una solución de KBr (al 25 por ciento), y luego se agrega Tempo (0.1 gramos) en 2 mililitros de tolueno. Esta emulsión se agita rápidamente, y se enfría hasta $0-5^\circ\text{C}$. A esta emulsión se le agrega, durante 20 minutos a 0°C con agitación, por medio de un embudo de goteo, una solución

blanqueadora de NaClO (contenido de cloro del 8.5 por ciento de acuerdo con la titulación, 82.3 milimoles de NaClO, 4.75 equivalentes) con respecto al material de partida. La emulsión se agita durante 2 horas adicionales. Entonces la mezcla de reacción se

5 apaga con una solución acuosa de tiosulfato al 10 por ciento, y se continúa la agitación durante 30 minutos. Luego el pH se ajusta a 4 con HCl acuoso 6M. La fase acuosa se extrae entonces primero con acetato de etilo y luego con dicloro-metano (50 mililitros, ocho veces), para aislar el producto de la fase acuosa. Los extractos de

10 CH₂Cl₂ que contienen al producto se combinan y se evaporan, para dar un aceite, el cual se trata con dietil-éter (20 mililitros), para dar cristales blancos, los cuales se filtran y se secan. De acuerdo con la RMN, el material cristalino es una mezcla de los dos posibles estereoisómeros, el estereoisómero-*sin* y el diaestereoisómero-*anti*

15 en una proporción de 1:1. P. f. de la mezcla de isómeros: 130-133°C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), de la mezcla de diaestereómeros *sin-anti* (1:1) δ_H (ppm) 6.5-6.35 (1 H, br.s, NH-amida), 4.52-4.45 (0.5H, br.m, OC-H, *sin*), 4.42-4.33 (0.5H, q, OC-H, *anti*), 4.02-3.95 (0.5H, br.m, NC-H, *sin*), 3.78-3.70 (0.5H, q, NC-H, *anti*), 2.65-2.55 (2H, m, -CH₂), 2.50-2.25 (4H, br.m, -CH₂), 2.10-1.80 (2H, br.m, -CH₂).

20

LRMS [MH-H]⁺: 170, MH⁺ - CO = 142, [2M + H]⁺ = 339.

FTIR ν_{max} (puro, cm⁻¹) 3252 (br, NH), 2940 (m, CH_{alifático}), 1773 (s, lactona) 1687 (s, lactama), 1464 (w) 1432 (w), 1289

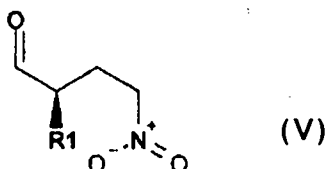
25 (m), 1270 (m), 1189 (m, C-O), 1148.

211

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (V):

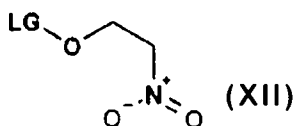
5



en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, o una sal del mismo,

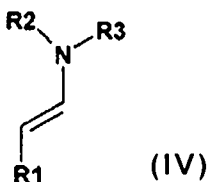
comprendiendo este proceso una reacción de nitro-adición de Michael organocatalítica del nitro-etileno o un precursor del mismo de la Fórmula (XII), o sales del mismo:

15



en donde -O-LG es un grupo saliente que se elimina bajo las condiciones de reacción, para revelar el nitro-etileno, con un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal del mismo:

25



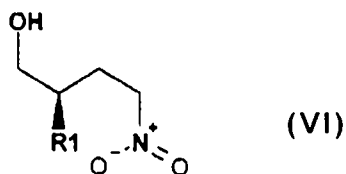
212

en donde:

R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

R2 y R3, junto con el átomo de nitrógeno, forman una fracción de amina quirál.

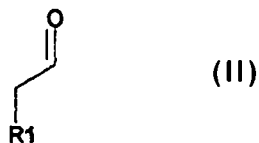
2. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal del mismo,



en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo,

el cual comprende el proceso de la preparación del (V) de acuerdo con la reivindicación 1, y el cual comprende además la reducción del compuesto de la Fórmula (V) para obtener el compuesto de la Fórmula (VI).

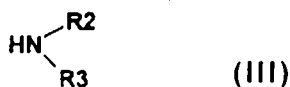
3. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en donde el compuesto de la Fórmula (IV), o la sal del mismo, se prepara *in situ* o en un paso separado, sometiendo a un compuesto de la Fórmula (II), o una sal del mismo:



en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de

carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

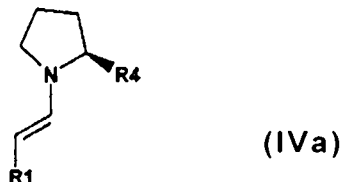
con una amina quiral de la Fórmula (III), o una sal de la misma:



en donde R2 y R3, junto con el átomo de nitrógeno, forman una fracción de amina quiral.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la amina quiral de la Fórmula (III), o una sal de la misma, es un catalizador derivado de pirrolidina quiral adecuado para las reacciones de Michael asimétricas.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de la Fórmula (IV), o una sal del mismo, es un compuesto que tiene la Fórmula (IVa), o una sal del mismo:



en donde:

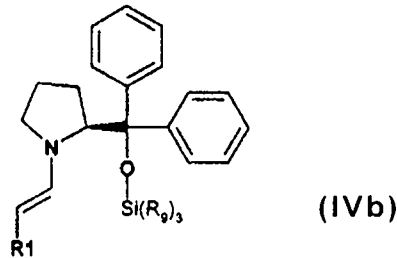
R4 es carboxilo, amido, N-(alquilo de 2 a 7 átomos de carbono insustituido, mono- o di-sustituido)-amido, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido, o tetrazolilo;

y R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo.

6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto de la Fórmula (IV), o una sal del mismo, es un compuesto que tiene la Fórmula (IVb), o una sal del mismo:

5



en donde R9 es, independientemente uno del otro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo.

10

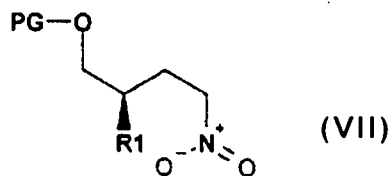
7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R1 es isopropilo.

8. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en donde cualquiera de los pasos, o todos los pasos, se llevan a cabo en un proceso de flujo continuo.

15

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (VII):

20

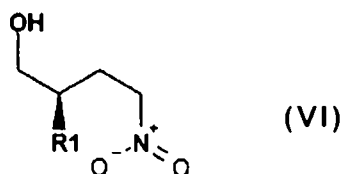


en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y PG es un grupo protector de hidroxilo, o una sal del mismo, comprendiendo este proceso proteger a la funcionalidad de hidroxilo de un

25

2/5

compuesto de la Fórmula (VI), o una sal del mismo:



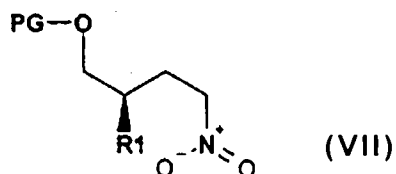
5

en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, con un grupo protector.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde PG es bencilo.

10

11. Un compuesto de la Fórmula (VII):



15

en donde:

R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

PG es un grupo protector de hidroxilo;

o una sal del mismo.

20

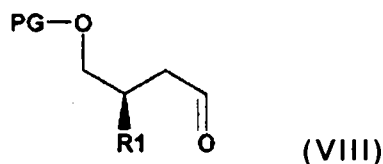
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R1 es isopropilo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12, en donde PG es bencilo.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (VIII):

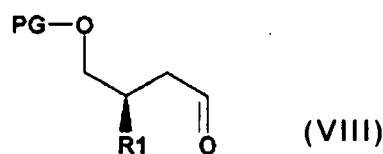
25

216



5 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula (VII), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso una reacción de Nef del compuesto de la Fórmula (VII) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para convertir la funcionalidad de nitrilo hasta una funcionalidad de aldehído.

15. Un compuesto de la Fórmula (VIII):



15 en donde:

R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

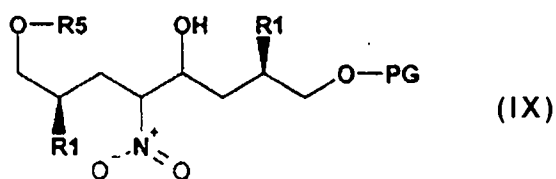
PG es un grupo protector de hidroxilo;

o una sal del mismo.

20 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R1 es isopropilo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16, en donde PG es bencilo.

25 18. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (IX):



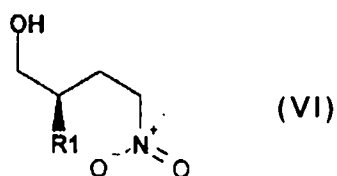
5 en donde ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

R5 es hidrógeno o PG;

10 y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula (VII), en donde ambos PG pueden ser iguales o diferentes, o una sal del mismo,

comprendiendo este proceso una reacción de nitro-aldol (Henry) de:

15 - un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal del mismo:



20 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, cuando R5 es H, o

- un compuesto de nitro O-protegido de la Fórmula (VII) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, cuando R5 es PG,

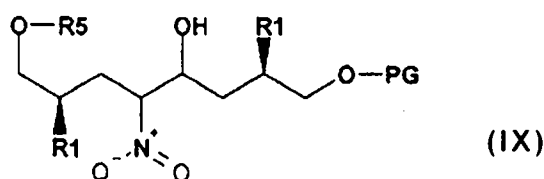
25 junto con el aldehído de la Fórmula (VIII), de acuerdo con

7/6

cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17.

19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 18, el cual utiliza un catalizador quiral seleccionado a partir de catalizadores de metales y orgánicos.

5 20. Un compuesto de la Fórmula (IX):



en donde:

10 ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

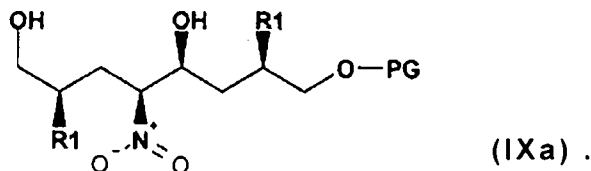
R5 es hidrógeno o PG;

PG es un grupo protector de hidroxilo, y en donde ambos
15 PG pueden ser iguales o diferentes;
o una sal del mismo.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R1 es isopropilo.

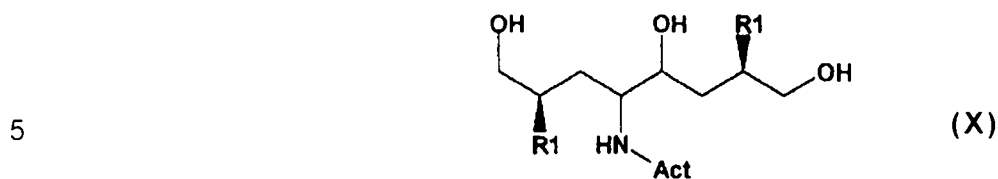
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en
20 donde PG es bencilo.

23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, el cual tiene la Fórmula (IXa):



25

24. Un proceso para la preparación de un compuesto de la
Fórmula (X):



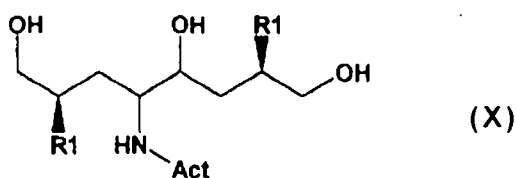
en donde ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro,
y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de
3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es un grupo activador
seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular
uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato, o una
sal del mismo, comprendiendo este proceso la hidrogenación de la
funcionalidad de nitro del compuesto de la Fórmula (IX) de acuerdo
con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, hasta una amina.

15 25. El proceso de acuerdo con la reivindicación 24, el cual
comprende, como un paso concomitante o separado, la remoción de
los grupos protectores PG, para revelar la funcionalidad de hidroxilo.

26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 24 ó 25, el
cual comprende, como un paso concomitante o separado, la
introducción del grupo activador Act sobre la funcionalidad de amina.

27. El proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde
el compuesto de la Fórmula (X) se obtiene en una síntesis de un solo
recipiente, empleando hidrogenación en la presencia de (Act)₂O, tal
como (Boc)₂O.

25 28. Un compuesto de la Fórmula (X):



5 en donde:

ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo; y

Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato,

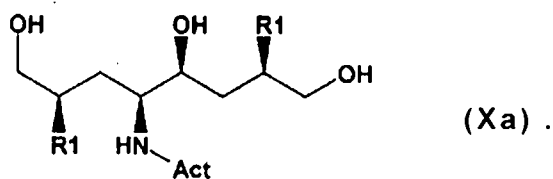
o una sal del mismo.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde R1 es isopropilo.

15 30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 ó 29, en donde R1 es bencilo.

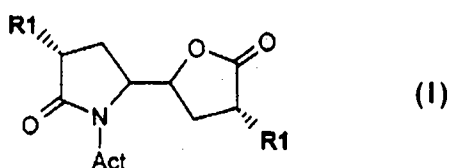
31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, en donde Act es Boc.

20 32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 31, el cual tiene la Fórmula (Xa):



25 33 Un proceso para la preparación de un compuesto de la

Fórmula (I):



5 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es como se define para un compuesto de la Fórmula (X), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la oxidación selectiva de los alcoholes primarios del compuesto de la Fórmula (X), de acuerdo con
10 cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, para efectuar el cierre de anillo doble hasta la lactona-lactama.

34. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (VIII):



15 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula (VII), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la reducción de la funcionalidad
20 de nitrilo de un compuesto de la Fórmula (XIV):

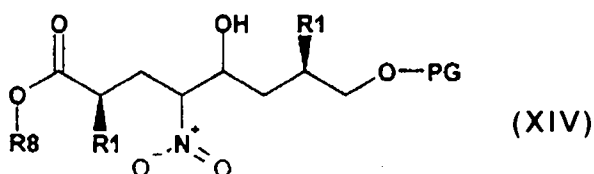


25 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de

carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula (VII), o una sal del mismo,

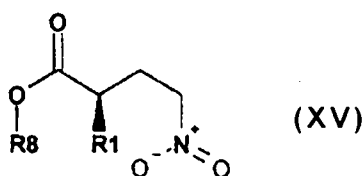
hasta una funcionalidad de aldehído.

- 5 35. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XVI):



10

en donde ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, R8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y PG es como se define para un compuesto de la Fórmula (VII), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso una
15 reacción de nitro-aldol (Henry) de un compuesto de nitro de la Fórmula (XV):



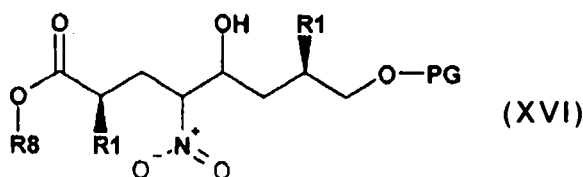
20

en donde R8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y PG es un grupo protector de
25 hidroxilo, o una sal del mismo, junto con el aldehído de la Fórmula

(VIII), de acuerdo con las reivindicaciones 15 a 17.

36. Un compuesto de la Fórmula (XVI):

5



en donde:

ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

10

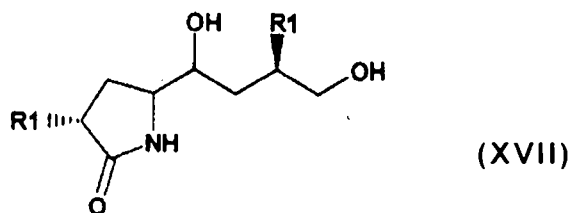
R8 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

PG es un grupo protector de hidroxilo;

o una sal del mismo.

37. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XVII):

15

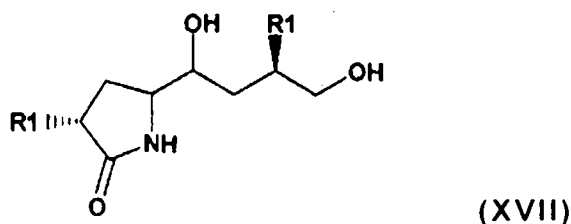


en donde ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la hidrogenación de la funcionalidad de nitro del compuesto de la Fórmula (XVI) de acuerdo con la reivindicación 36, para efectuar el cierre de anillo con el fin de formar la lactama.

25

38. El proceso de acuerdo con la reivindicación 37, el cual comprende, como un paso concomitante o separado, la remoción de grupo protector PG, para revelar la funcionalidad de hidroxilo.

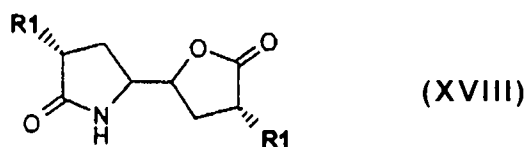
39. Un compuesto de la Fórmula (XVII):



en donde:

10 ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;
o una sal del mismo.

15 40. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XVIII):

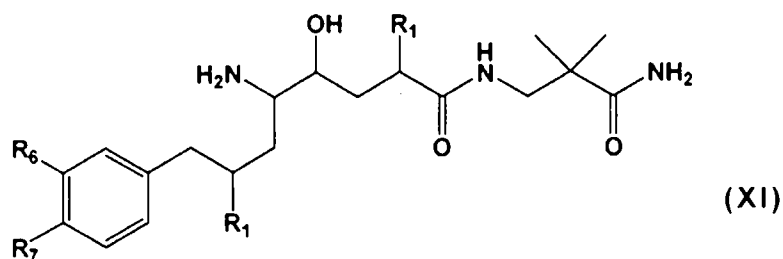


20 en donde cada R1 es, independientemente uno del otro, hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la oxidación selectiva del alcohol primario del compuesto de la Fórmula (XVII) de acuerdo con la reivindicación 39, para efectuar el cierre de anillo hasta la lactona-lactama.

25 41. Un proceso para la preparación de un compuesto de la

Fórmula (XI):

5

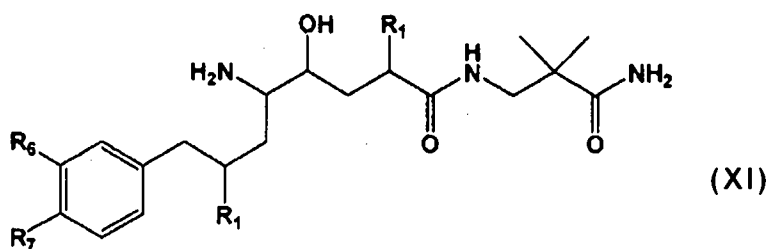


en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, R6 es halógeno, hidroxilo, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R7 es halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea individualmente o bien en cualquier combinación:

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (V) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, y 5 a 8;
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VI) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8;
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VII) de acuerdo con las reivindicaciones 9 ó 10;
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VIII) de acuerdo con las reivindicaciones 14 ó 34;
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (IX) de acuerdo con las reivindicaciones 18 ó 19;

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (X) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27; y
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 33.

5 42. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XI):



10

en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, R6 es halógeno, hidroxilo, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquiloxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R7 es halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o una sal del mismo, el cual comprende uno o más de los siguientes pasos, ya sea individualmente o bien en cualquier combinación:

- 20 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula (V) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, y 5 a 8;
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VI) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8;
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VII) de acuerdo con las reivindicaciones 9 ó 10;

25

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (VIII) de acuerdo con las reivindicaciones 14 ó 34;

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (XVI) de acuerdo con la reivindicación 35;

5 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula (XVII) de acuerdo con la reivindicación 37; y

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (XVIII) de acuerdo con la reivindicación 40.

43. El proceso de acuerdo con la reivindicación 41, el cual
10 comprende los pasos de:

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (V) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, y 5 a 8, y/o

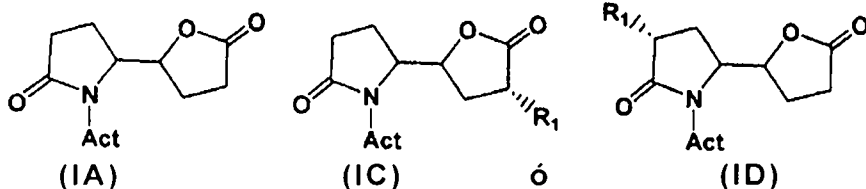
- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (IX) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 ó 19.

15 44. El proceso de acuerdo con la reivindicación 42, el cual comprende los pasos de:

- la fabricación de un compuesto de la Fórmula (V) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, y 5 a 8; y/o

20 - la fabricación de un compuesto de la Fórmula (XVI) de acuerdo con la reivindicación 35.

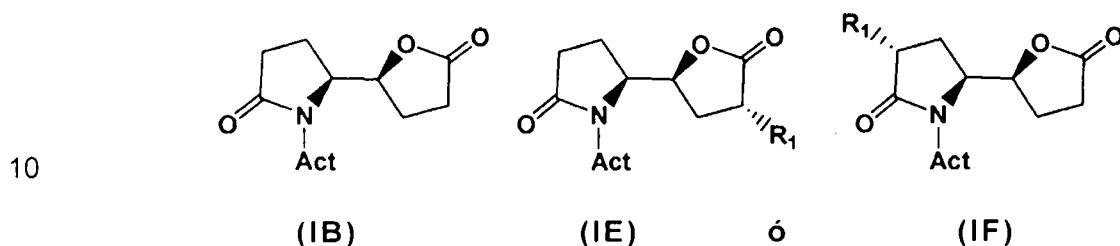
45. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal del mismo, el cual tiene una de las siguientes estructuras:



25

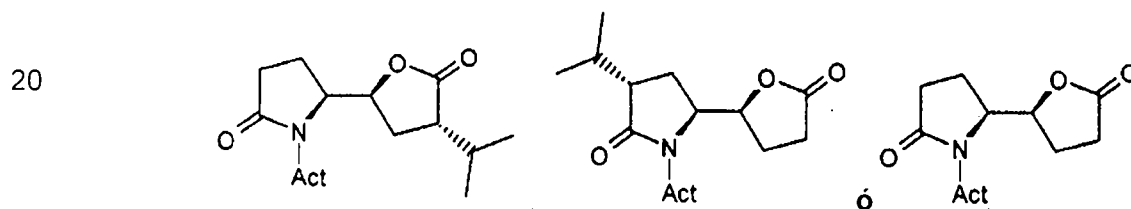
en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato.

46. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 45, el cual tiene una de las siguientes estructuras:



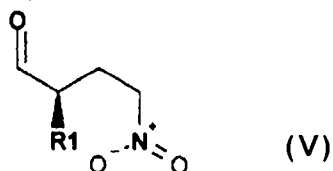
en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato.

47. Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal del mismo, el cual tiene una de las siguientes estructuras:



en donde Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato.

48. Un compuesto de la Fórmula (V):

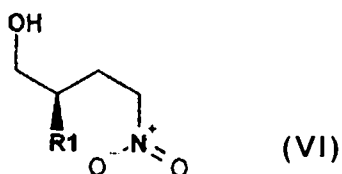


5 en donde:

R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;
o una sal del mismo.

49. Un compuesto de la Fórmula (VI):

10



en donde:

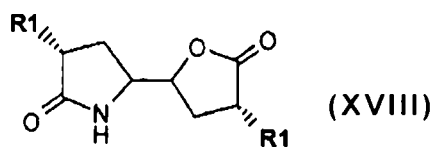
R1 es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;
o una sal del mismo.

15

50. El compuesto de la Fórmula (V) o (VI) de acuerdo con las reivindicaciones 49 ó 50, en donde R1 es isopropilo.

51. Un compuesto de la Fórmula (XVIII):

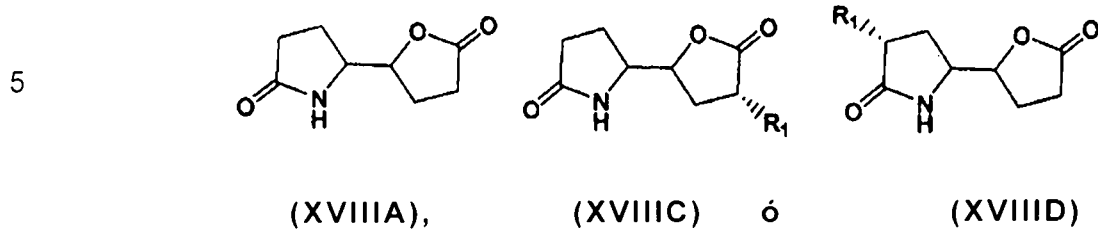
20



en donde cada R1 es, independientemente uno de otro,
25 hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8

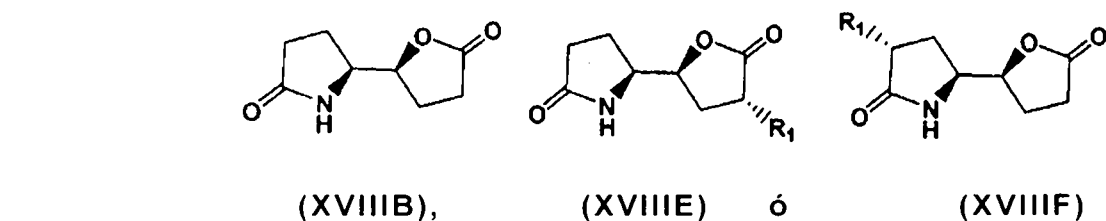
átomos de carbono, o bencilo, o una sal del mismo.

52. Un compuesto de la Fórmula (XVIII) de acuerdo con la reivindicación 51, el cual tiene una de las siguientes estructuras:



en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato.

53. Un compuesto de la Fórmula (XVIII) de acuerdo con las reivindicaciones 51 ó 52, el cual tiene una de las siguientes estructuras:



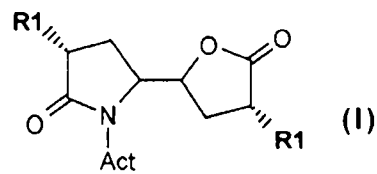
20 en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el átomo de nitrógeno, forma un carbamato.

25

RESUMEN

La invención se refiere a un proceso novedoso, a pasos, del
proceso novedosos, y a intermediarios novedosos útiles en la
5 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 (I):

10



o una sal del mismo, en donde R1, así como Act, son como se
definen en la memoria descriptiva, y a procesos para la fabricación
15 de este compuesto, así como de los intermediarios en este proceso.

* * * * *

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/053891

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07C231/12	C07C231/18	C07C237/20	C07C271/16	C07C205/15
	C07C205/29	C07C205/45	C07C205/51	C07D207/16	C07D207/26
	C07C47/277	C07D403/04	C07F7/18		
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 C07F					
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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	HURD C D ET AL: "RING-CHAIN TAUTOMERISM OF HYDROXY ALDEHYDES" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 74, 5 November 1952 (1952-11-05), pages 5324-5329, XP009069590 ISSN: 0002-7863 page 5327, column 2, line 9: 4-methoxybutanal ----- -/--				15
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
18 June 2008			24/06/2008		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Fitz, Wolfgang		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 international application No
 PCT/EP2008/053891

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 678 503 A1 (CIBA GEIGY AG [CH] NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]) 25 October 1995 (1995-10-25) cited in the application claims 31,37	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	HAUG, BENGT ERIK ET AL: "Synthesis of a Gln-Phe Hydroxy-ethylene Dipeptide Isostere" ORGANIC LETTERS, 6(25), 4783-4786 CODEN: ORLEF7; ISSN: 1523-7060, 2004, XP002450587 page 4785, scheme 5	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	MELCHIORRE, PAOLO ET AL: "Direct Enantioselective Michael Addition of Aldehydes to Vinyl Ketones Catalyzed by Chiral Amines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 68(11), 4151-4157 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 2003, XP001160393 page 4154, column 2, line 23 - line 24 page 4154, column 2, compound 5' page 4155, compounds 5'', 5a, 5b	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	HAYASHI, YUJIRO ET AL: "Diphenylprolinol silyl ethers as efficient organocatalysts for the asymmetric Michael reaction of aldehydes and nitroalkenes" ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITIO, 44(27), 4212 -4215 CODEN: ACIEF5; ISSN: 1433-7851, 2005, XP002450579 cited in the application page 4214, scheme 2 page 4214, column 2, line 1 - line 3 page 4214; table 2	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/EP2008/053891

C(Continuation). - DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MITCHELL, CLAIRE E. T. ET AL: "A homo-proline tetrazole as an improved organocatalyst for the asymmetric Michael addition of carbonyl compounds to nitro-olefins" SYNLETT, (4), 611 -614 CODEN: SYNLES; ISSN: 0936-5214, 2005, XP002450580 cited in the application page 612; figure 2 page 613; table 3; compound 17	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	ANDREY, OLIVIER ET AL: "The use of N-alkyl-2,2'-bipyrrolidine derivatives as organocatalysts for the asymmetric Michael addition of ketones and aldehydes to nitroolefins" ADVANCED SYNTHESIS & CATALYSIS, 346(9 + 10), 1147-1168 CODEN: ASCAF7; ISSN: 1615-4150, 2004, XP002450581 cited in the application page 1155; table 9 page 1156; scheme 13	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	BARLUENGA, JOSE ET AL: "[3+2] Cycloaddition of Fischer Alkenyl Carbene Complexes to Enamines: An Efficient Asymmetric Approach to Cyclopentanoids" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 121(18), 4516-4517 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1999, XP002450582 page 4517, scheme 2, compounds 9a,b	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	ITO, YOSHIHIKO ET AL: "Trimethylchlorosilane induced ring opening of 2-alkyloxazolidines to enamine derivatives" TETRAHEDRON LETTERS, 26(43), 5303-6 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1985, XP002450583 page 5305; table 3; compounds 6A,6B ----- -/--	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/053891

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHECHTER, HAROLD ET AL: "Addition reactions of nitroalkanes with acrolein and methyl vinyl ketone. Selective reduction of nitrocarbonyl compounds to nitrocarbinols" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 74, 3664 -8 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1952; XP002450584 page 3666, table 1: 4-nitro-1-butanal and table 2: 4-nitro-1-butanol	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	SCHLINCK, JULIUS: "Pyrrolidine" BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, 32, 947-58 FROM: J. CHEM. SOC., ABSTR. 76, I, 539-41 1899 CODEN: BDCGAS, 1899, XP002450585 page 948, line 8 - line 22	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
A	ZHI, CHENGXIN ET AL: "Synthesis of Substituted 6-Anilinouracils and Their Inhibition of DNA Polymerase IIIC and Gram-Positive Bacterial Growth" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 46(13), 2731 2739 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2003, XP002450586 page 2736, column 1, line 9 - line 20	1,2,9, 11,14, 15,18, 20,24, 28, 33-37, 39-42, 45, 47-49,51
P,X	WO 2007/045420 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SEDELMEIER GOTTFRIED [DE]) 26 April 2007 (2007-04-26) page 18, scheme 1 claims 1-4 page 60, compound IIa	1-53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/053891

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0678503	A1	25-10-1995	AT 183997 T 15-09-1999
		AU 699616 B2 10-12-1998	
		AU 1642195 A 26-10-1995	
		BR 1100656 A3 06-06-2000	
		CA 2147056 A1 19-10-1995	
		CN 1117960 A 06-03-1996	
		CN 1550491 A 01-12-2004	
		CY 2208 A 08-11-2002	
		CZ 9500976 A3 15-11-1995	
		DE 59506707 D1 07-10-1999	
		DE 122007000071 I1 31-01-2008	
		DK 678503 T3 20-03-2000	
		ES 2137478 T3 16-12-1999	
		FI 951771 A 19-10-1995	
		GR 3031997 T3 31-03-2000	
		HK 1070881 A1 19-01-2007	
		HU 74074 A2 28-10-1996	
		HU 71701 A2 29-01-1996	
		IL 113403 A 24-07-2001	
		JP 3240322 B2 17-12-2001	
		JP 8081430 A 26-03-1996	
		LU 91373 A9 31-12-2007	
		NL 300296 I1 03-12-2007	
		NO 951441 A 19-10-1995	
		NO 2007011 I1 11-12-2007	
		NZ 270936 A 24-06-1997	
		TW 402582 B 21-08-2000	
		US 5559111 A 24-09-1996	
		ZA 9503050 A 08-11-1995	
		ZA 9503051 A 18-10-1995	
		ZA 9503052 A 18-10-1995	
WO 2007045420	A	26-04-2007	AR 058089 A1 23-01-2008
		AU 2006303489 A1 26-04-2007	
		CN 101111493 A 23-01-2008	



No. 09-107976- -00000-0000

Fecha: 2009-10-01 16:16:27 Dep: 2020 NUECREACIONE
 Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 236



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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 []

Claudia M. Nieto Cortés
 Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7y10'
 Conmutador: 3 82 0840
 Fax: 3505220
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá D.C. - Colombia