



No. 09-107976- -00003-0000

Fecha: 2010-01-26 16:43:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente N° 09-107.976

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "METODOS E INTERMEDIARIOS PARA PREPARAR COMPUESTOS DE LACTAMA LACTONA DE 8 ÁTOMOS DE CARBONO ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE RENINA"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2009/000166

RESPUESTA AL OFICIO No. 13372 NOTIFICADO

POR FIJACION EN LISTA No. 350, DE FECHA 27 DE NOVIEMBRE DE 2009

(EXAMEN DE FORMA)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto proferido por ese Despacho, dentro del término legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito presentar un nuevo título: "METODOS E INTERMEDIARIOS PARA PREPARAR COMPUESTOS DE LACTAMA LACTONA DE 8 ÁTOMOS DE CARBONO ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE RENINA", el cual permite identificar claramente el objeto de la solicitud de patente según lo previsto en la Regla 4.3 PCT, Artículos 26 y 27 de la Decisión 486 y Circular Única de la SIC numeral 5.2.9.

241

2

2. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito aportar junto al presente memorial un (1) documento de cesión debidamente legalizado, según los artículos 259 y 260 del CPC, en los que consta la cesión de un (1) inventor al solicitante, junto con su correspondiente traducción, según lo previsto en el Art. 26-k de la Decisión 486.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Documento de Cesión

242

09.166
3

Caso de Patente: 50853-WO-PCT

CESIÓN

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

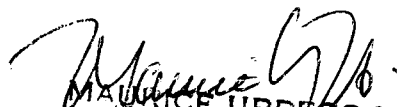
Gittfrued SEDEKNEUER Residente en Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, DE

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

NUEVOS METODOS

Presentada* en el RO/ EP el 01 de abril de 2008, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP2008/053891, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Patentes Europeas el 3 de abril de 2007 y de acuerdo con las solicitud número 07105572.7, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los reotorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.


MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
RES. MINJUSCION 1 - 1999

243

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

Ejecutado el 24 de junio de 2008.

Gottfried SEDKNEUER (firma ilegible) L.S.

ACEPTACION DE LA CESION

En referencia con la cesión realizada a **NOVARTIS AG** de la invención titulada "NUEVOS METODOS", firmada por Gottfried SEDKNEUER; esta certificara que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por:	<u>[Firma Ilegible]</u>	<u>[Firma Ilegible]</u>
Nombre:	June Violet Mentel	Arthur Canonica
Cargo:	Administrador Profesional de PS	Administrador Profesional de PS
Fecha:		

TESTIFICACION

Yo, el suscrito, Dr, Matthias Staehelin, notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del Sr. Gottfried SEDKNEUER, ciudadano Aleman, residente en Schallstadt, Alemania.

Además, certifico que lo anterior son las firmas autenticas de firmas de la Sra. **June Violet Mentel**, ciudadana de Grenchen/SO, Suiza, residente en Arlesheim/BL, Suiza y

MAURICE URBAN V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - FRANCÉS - ESPAÑOL - ALEMÁN
RES. MINIST. JUST. 10.08.1998

2hm

el Sr. **Arthur Canonica**, ciudadano de Corticlasca, Suiza, residente en Wisen (SO), Suiza, ambos actuando por **Novartis AG**, en Basilea, Suiza, como residentes, ambas con firmas conjunta poseedoras.

La autenticidad de la firma fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, a los 3 días del mes de Julio de 2008

(Firma) Notario

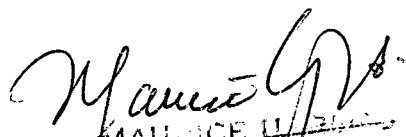
Leg.Prot.Nr. 1491/2008

POR COPIA CERTIFICADA

Yo, El firmante Notario Civil, de Basilea, Suiza, Dr. Matthias Staehelin, por este medio certifico que el documento aquí adjunto es una copia fiel del documento original.

Basilea Suiza, este 18 de septiembre de 2009

Leg. Prot. 2597/2009


MAURICE H. [illegible]
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL
RES. M. N. L.

APOSTILLA

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

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

CERTIFICO

5. EN BASILEA
6. EL 22 DE SEPTIEMBRE DE 2009
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASELSTADT
8. No. 6745/13108
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)

Hanna Lauener

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2009-09-22 11:57
DEPT. DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
002085
Hanna Lauener
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

MA...
TRADU...
INGLES

(sole)

Patent Case 50853-WO-PCT

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, I

Gottfried SEDELMEIER, residing at Erlenweg 11, 79227 Schallstadt, DE

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, (hereinafter referred to as the "**ASSIGNEE**") and its successors, assigns and legal representatives, all of my right, title and interest for all countries of the world in and to (1) all of my inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

New Methods

filed* in the RO/EP on April 1, 2008, and accorded International Patent Application Number

PCT/EP2008/053891*, (2) said patent application(s), (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the European Procedure, patent application filed on April 03, 2007 and accorded Application Number 07105572.7 (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEE**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*I hereby authorize **ASSIGNEE** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

And I hereby covenant and agree that I will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEE** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEE** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEE** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE** or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this 24 day of June, 2008.

Gottfried Seidelmeier L.S.
Gottfried SEDELMEIER

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**NEW METHODS**" signed by **Gottfried SEDELMEIER**; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

By :

Name :

Function :

Date:

NOVARTIS AG

June Violet Mehtel

Administrative Professional

Arthur Canonica

Administrative Professional

Attestation

I, the undersigned, **Dr. Matthias Staehelin**, notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signature of **Mr. Gottfried Sedelmeier**, German citizen, residing in Schallstadt, Germany.

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

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 3rd (third) day of July 2008 (twothousandandeight)

M. Staehelin, Notar

Leg.Prot.Nr. 1491/2008

FOR CERTIFIED COPY

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

BASEL, Switzerland, this 18th (eighteenth) day of September 2009 (two thousand and nine)

M. Staehelin, ~~Notar~~

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 2597/2009

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. iur.

M. Staehelin

3. in his/her function as notary public

4. and certified by the seal of the

above-named

Certified

5. in Basel (Bâle)

6. on 22. Sep. 2009

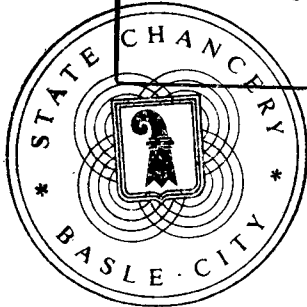
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 6745/13108

9. Seal /stamp:

10. Signature:

H. Lauener
Hanna Lauener





2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO

Apoderado(a) y/o Representante de

NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 107976
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/053891
	Fecha inicio fase nacional	03/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	11261
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

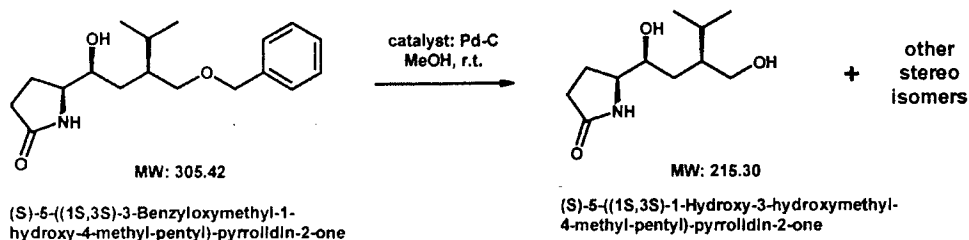
Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

23 SET. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

jfernand



0.78 g (2.55 mmol) of (S)-5-((1S,3S)-3-benzyloxymethyl-1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one from example 6 was hydrogenated in 20 ml methanol between room temperature and 40 °C and normal pressure over 0.4 g of Pd/C (10 %) for 24 hours. After complete conversion the catalyst is filtered off and the solvent is evaporated in vacuum to give the expected debenzylated product as a colourless oil.

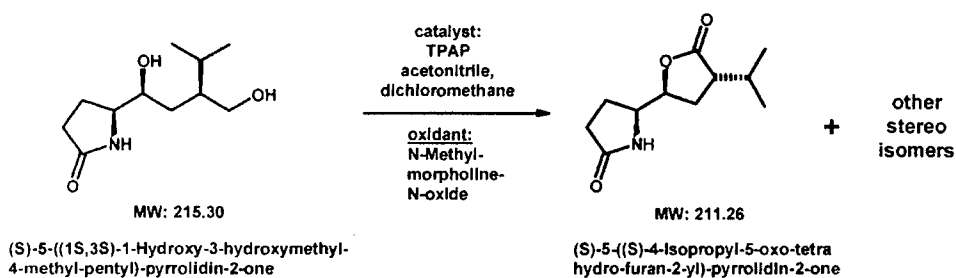
¹H-NMR: (400 MHz, *d*₆-DMSO); δ_H (ppm), isomeric mixture (4 isomers)
 0.75-0.9 (6H, mult. d, -CH₃), 1.1-1.3 (2H, brm, CH), 1.4-1.5 (1H, m, CH), 1.65-2.15 (6H, brm, -CH₂), ca. 3.3-3.45 (2H, brm, -CH₂-OH), 4.3 (1H, m, -N-CH-), 4.45-4.6 (t, -CH₂OH), 4.75-4.85 (2x d, -CHOH), 7.44, 7.46, 7.52, 7.53 (1H, 4 diff. singletts, NH-amide)

MS: [M+H]⁺ = 216

IR: (FTIR microscopy in transmission)

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

Example 8: Oxidation of (S)-5-((1S,3S)-1-Hydroxy-3-hydroxymethyl-4-methyl-pentyl)-pyrrolidin-2-one to (S)-5-((S)-4-Isopropyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl)-pyrrolidin-2-one



0.400 g (1.85 mmol) of the lactam-diol product of example 7 is dissolved in 18 ml of dichloromethane and 2 ml of acetonitrile. 1 g of molecular sieves (0.3 nm, perform, Merck) and 0.75 g of 4-methylmorpholine-4-oxide as oxidant is added at room temperature. Then 64 mg of TPAP (tetrapropyl ammonium perruthenate) as catalyst is added. The reaction mixture is first stirred at room temperature for 6 hours, then additional 64 mg of catalyst is added because only slow conversion is observed. The reaction mixture is then stirred overnight at room temperature and finally at reflux for 3 hours. After complete conversion the solvents are evaporated in vacuum and the residue is dissolved again in 30 ml of dichloromethane. The dichloromethane solution is filtered over SiO₂ (10 g) and eluted with dichloromethane. The collected fractions are evaporated in vacuum to give 270 mg of a pink, yellow coloured oil, which was again dissolved in dichloromethane. After washing with bisulfite, 0.5 N HCl, drying over MgSO₄ and evaporation gives a yellow coloured oil. The oil could be crystallized from diethyl ether and hexane to give off white crystals. The crystals are a mixture of 2 major stereoisomers (ca. 1:1) according to NMR.

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

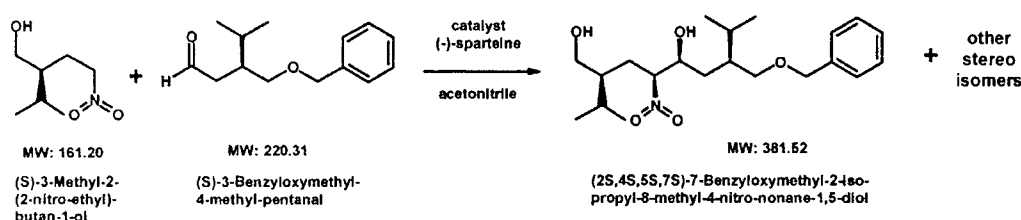
0.80-0.90 (3H, mult. d, -CH₃), 0.92-1.02 (3H, mult. d, -CH₃), 1.60-1.80 (1H, brm, -CH), 1.95-2.25 (6H, brm, -CH₂ & -CH), 2.60-2.80 (1H, brm, -CH), 3.60-3.78 (1H, brm, N-CH), 4.30-4.42 (1H, brm, O-CH), 7.92 & 7.96, amide-H).

MS: [M+H]⁺ = 212, [2M+H]⁺ = 423

IR: (FTIR microscopy in transmission)

3239 (br, NH), 2962, 2875 (aliph. CH), 1765 (s, C=O, lacton), 1685 (s, C=O, lactam), 1180 (C-O), [cm⁻¹]

Example 9: Organocatalytic nitro aldol reaction of (S)-3-Methyl-2-(2-nitro-ethyl)-butan-1-ol and (S)-3-Benzoyloxymethyl-4-methyl-pentanal catalysed by (-)-sparteine



In a flask is dissolved 1.5 g (6.77 mmol) of (S)-3-Benzyloxymethyl-4-methyl-pentanal and 0.84 g (5.21 mmol) of 3-methyl-2-(nitro-ethyl)-butan-1-ol VI in 2 ml of acetonitrile. To this solution is added 360 mg of (-) -sparteine. The solution is stirred over night at room temperature. HPLC control showed still unreacted nitro compound. Therefore additional aldehyde (500 mg) is added and stirring was continued for further 24 h. The solvent is evaporated and the oily residue is chromatographed on silica gel with heptane/ EtOAc (2 : 1). The product containing fractions are combined to give a yellow oil which consists according to LCMS mostly as mixture of 3 stereoisomers with one as the major isomer.

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, d_6 -DMSO); δ_{H} (ppm), isomeric mixture, complex proton NMR
 0.76-0.88 (12H, mult. d, 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, mult. d, -CH-OH), 7.25-
 7.4 (5H, m, ar. H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.2$; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 399.2$

IR: (FTIR microscopy in transmission)

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]

Example 10: Substitution of ((S)-2-Chloromethyl-3-methyl-butoxymethyl)-benzene with cyanide

(starting material see: J. Maibaum et al., Helv. Ch. Acta, 86, 2848, 2003)



A flask is charged with 25.93 g (0.53 mol) of dry sodium cyanide and 195 ml of dry DMSO. The mixture is warmed up to an internal temperature of 90 °C. To this mixture is added via a dropping funnel a solution of 100 g (0.441 mol) of ((S)-2-Chloromethyl-3-methyl-butoxymethyl)-benzene dissolved in 55 ml of dry DMSO under stirring during 1 hour. After additional 3 h at 90 °C the reaction mixture (slightly yellow suspension) is cooled to room

69

temperature and 500 ml of water and 500 ml of toluene is added. The aqueous phase is separated and back extracted with additional 200 ml of toluene. The combined organic phases are washed twice with brine (200 ml) and are dried over Na_2SO_4 , then filtered and evaporated in vacuum and finally in high vacuum to give almost pure nitrile as an oil.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$); δ_{H} (ppm)

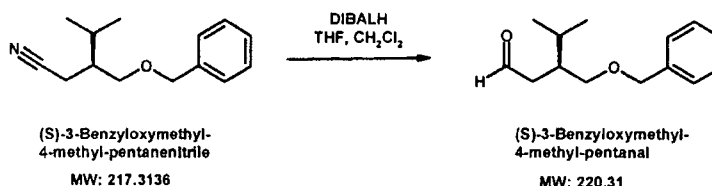
0.88-0.89 (3H, d, CH_3), 0.90-0.91 (3H, d, CH_3), 1.70-1.83 (2H, m, 2xCH), 2.48-2.64 (2H, ddd, abx, CH_2CN), 3.38-3.42 (1H, dd, OCH_2), 3.51-3.55 (1H, dd, OCH_2), 4.45-4.53 (2H, dd, ab, PhCH_2O), 7.32-7.39 (5H, m, arom.H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 218$, $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 235$

IR: (FTIR-Microscopy in transmission)

3089,3064 (ar.CH), 2964,2875 (al.CH), 2244 (CN), 1455 (Ph), 1369 (CH_3), 1103 (C-O-C)
739, 699 (arCH) [cm^{-1}]

Example 11: Reduction of (S)-3-Benzyloxymethyl-4-methyl-pentanenitrile with DIBALH to aldehyde



A flask is charged with 12.0 g (0.0552 mol) of "(S)-3-benzyloxymethyl-4-methyl-pentanenitrile and dissolved in 50 ml of THF. The solution is cooled to 0 – 5 °C and 100 ml of a fresh dichloromethane solution of DIBALH (0.080 mol, 1.45 equiv.) is added via a dropping funnel during 1 hour. After stirring for an additional hour HPLC shows complete conversion. The reaction mixture is quenched on 1 N HCl (200 ml) at 0 °C under stirring. Additional 200 ml THF is added and the phases are separated. The aqueous phase is 3-times extracted with 60 ml TBME. The combined organic phases are dried over MgSO_4 . After filtration the solvents are evaporated under reduced pressure and finally in high vacuum to give the product as an oil.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$); δ_{H} (ppm)

δ = 0.81-0.82 (3H, d, $-\text{CH}_3$), 0.85-0.86 (3H, d, $-\text{CH}_3$), 1.68-1.80 (1H, m, CH), 2.08-2.19 (1H, m, CH), 2.25-2.30 (1H, ddd, $-\text{CH}_2$), 2.37-2.42 (1H, ddd, CH_2), 3.28-3.32 (1H, dd, $-\text{OCH}_2$), 3.43-3.46 (1H, dd, $-\text{OCH}_2$), 4.40-4.44 (2H, dd, PhCH_2O), 7.22-7.38 (5H, m, arom.H), 9.65 (1H, t, ald.H)

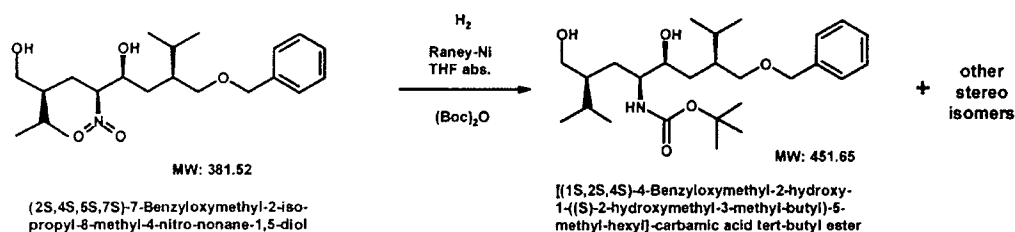
MS: $[\text{M-H}]^- = 219.3$

IR: (FTIR-Microscopy in transmission)

3088, 3031 (arCH), 2960, 2873 (al.CH), 2723 (Fermi Res. Ald.), 1724 (C=O), 1465, 1368 (CH_3), 1103 (C-O-C), 737, 698 (monoCH), $[\text{cm}^{-1}]$

$[\alpha]_{\text{D}} = -12.6^\circ$ (0.983 % in MeOH)

Example 12: Hydrogenation of (2S,4S,5S,7S)-7-Benzyloxymethyl-2-iso-propyl-8-methyl-4-nitro-nonane-1,5-diol with Raney -Ni in the presence of Boc_2O

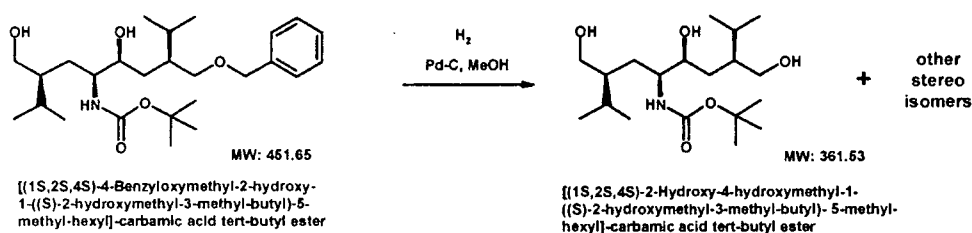


0.64 g (1.67 mmol) of the nitroaldol product from example 9 and 0.42 g (1.92 mmol) of Boc_2O are dissolved in 20 ml of ethanol. Then 0.2 g of Raney-Ni (B113 W Degussa) is added.

The mixture is hydrogenated at normal pressure and room temperature over night. Additional Ra-Ni (0.4 g) is added in two portions with a time interval of 6 hours and hydrogenation is continued until > 95 % of the calculated hydrogen is consumed and HPLC showed complete conversion. The catalyst is filtered off and washed with 2 x 10 ml of ethanol. The solvent is removed in vacuum to give a yellow oil which was purified by chromatography to remove excess Boc_2O giving a mixture of stereoisomers with complex proton NMR spectrum.

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

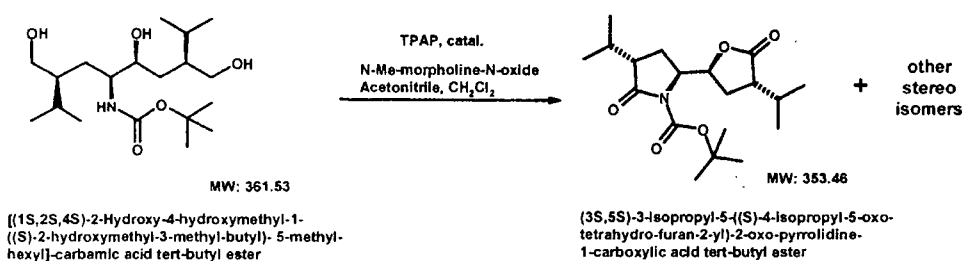
Example 13: Hydrogenation of [(1S,2S,4S)-4-Benzyloxymethyl-2-hydroxy-1-((S)-2-hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-5-methyl-hexyl]-carbamic acid tert-butyl ester to triol



0.45 g (1 mmol) of N-BOC-benzyloxy protected compound (IXa) from example 12 is hydrogenated in 20 ml methanol at room temperature and normal pressure with 0.2 g of Pd/C (10 %) for 24 hours. After complete conversion the catalyst is filtered off, catalyst residue is washed with methanol and the solvent is evaporated in vacuum to give (0.35 g) of the expected debenzylated crude product as a colourless oil as a mixture of stereoisomers.

MS: $[M + H]^+ = 362.5$

Example 14A: Oxidation of [(1S,2S,4S)-2-Hydroxy-4-hydroxymethyl-1-((S)-2-hydroxy-methyl-3-methyl-butyl)-5-methyl-hexyl]-carbamic acid tert-butyl ester with catalytic tetrapropylammonium perruthenate (TPAP) and N-Methyl-morpholine N-oxide



1.08 g (3.0 mmol) of the NH-BOC-triol compound of example 13 is dissolved in 15 ml of dichloromethane and 5 ml of acetonitrile. 1 g of molecular sieves (0.3 nm, perform, Merck) and 3.65 g of 4-methylmorpholine-4-oxide-hydrate (27 mmol) as oxidant are added at room temperature. Then 176 mg (0.5 mmol) of TPAP (tetrapropyl ammonium perruthenate) as

catalyst is added. The reaction mixture is first stirred at room temperature for 3 hours, then is warmed up to reflux over night. After complete conversion (HPLC, 205 nm) the solvents are evaporated in vacuum and the residue is dissolved again in 30 ml of dichloro-methane. The dichloromethane solution is filtered over SiO₂ (15 g) to remove TPAP and eluted with dichloromethane. The product containing fractions are evaporated in vacuum to give 870 mg of a pink, yellow coloured oil, which is again dissolved in dichloromethane.

After washing with bisulfite, 0.5 N HCl, drying over MgSO_4 and evaporation, a pink-yellow coloured oil is obtained.

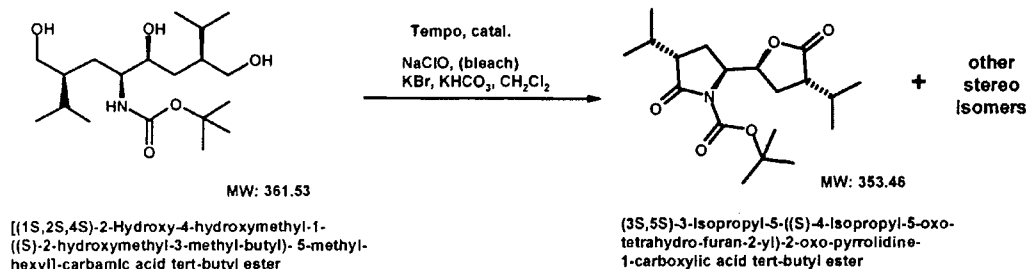
The oil is crystallized from diethyl ether and hexane to give off white crystals. The crystals are a mixture of stereoisomers. The ^1H -NMR-signals of the (S,S,S,S)-stereoisomer is identified in the mixture.

¹H-NMR (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 (Lactone /Lactam/ -Boc), 1185 Boc cm⁻¹ (FTIR-Microscopy in transmission)

Example 14B: Oxidation of [(1S,2S,4S)-2-Hydroxy-4-hydroxymethyl-1-((S)-2-hydroxy-methyl-3-methyl-butyl)- 5-methyl- hexyl]-carbamic acid tert-butyl ester with catalytic Tempo and bleach (NaOCl) as oxidant



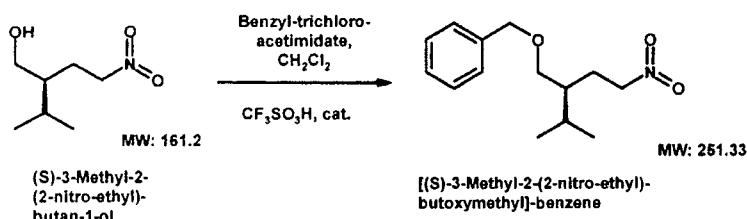
1.0 g (2.76 mmol) of "N-Boc-triol" compound from example 13 is dissolved in 10 ml of dichloromethane. The solution is cooled to 0 °C and 18 mg of Tempo as catalyst is added. 5 ml of an aqueous solution (25 %) of potassium bromide and 12 ml of an aqueous solution (14 %) of KHCO_3 are added under stirring. To this biphasic mixture is added, via a dropping funnel, an aqueous solution (40 ml), (8.5%) of NaOCl (bleach) under rapid stirring over 20 minutes. The colour of the reaction mixture changes to orange, then after 15 min to yellow. Upon 30 minutes of stirring, another 18 mg of Tempo, 5 ml of KBr solution and 10 ml KHCO_3

solution are added. Then again 5 ml of an aqueous solution (8.5%) of NaClO is added under vigorous stirring at 0 °C.

TLC shows almost complete conversion. For work up 50 ml of an aqueous sodium thiosulfate solution (10 %) is added. Phases are separated and the organic phase is washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated to give 0.73 g of a white semi-solid crystalline material which is almost pure product according to NMR and HPLC analysis. The crude material is recrystallised from ethyl acetate/ heptane (6ml/ 18 ml) to give the pure title compound BOC-lactam-lactone.

The spectroscopic data of the sample are the same as reported in WO 2007/045420 A2, page 64.

Example 15: Benzyloxy protection of (S)-3-Methyl-2-(2-nitro-ethyl)-butan-1-ol



1.0 g (6.2 mmol) of (S)-3-Methyl-2-(2-nitro-ethyl)-butan-1-ol is dissolved in 15 ml of dichloromethane at room temperature and 2.35 g (6.8 mmol) of benzyl (2,2,2)-trichloroacetimidate and 50 mg (0.33 mmol) trifluoromethanesulfonic acid as catalyst is added at 0 °C under stirring. A white precipitate of trichloroacetamide is formed after a short period of time. The reaction mixture is stirred at room temperature over night and after complete conversion (TLC) the reaction mixture is filtered to remove precipitated trichloro acetamide. The filtrate is washed with aqu. saturated bicarbonate solution, with water and dried over Na₂SO₄. The solvent is evaporated in vacuum to give the crude product. The crude product was chromatographed over silicagel with ethyl acetate/ heptane (1:4) to give the product as an oil.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃); δ_H (ppm)

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, -OCH₂), 3.38-3.44 (1H, dd, -OCH₂), 4.32-4.48 (4H, comp. m, -CH₂-NO₂, & -OCH₂-Ph), 7.20-7.36

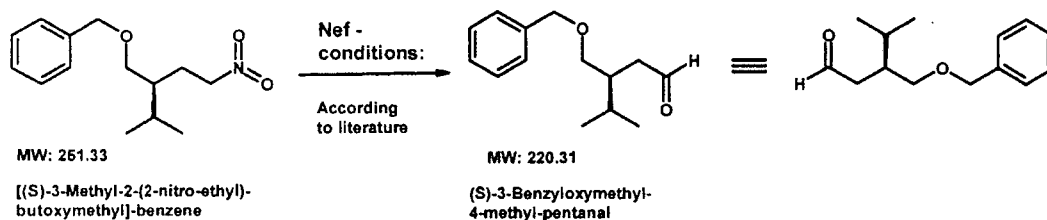
(5H, brm, arom.-H).

MS: $[M + H]^+ = 252$

IR: (FTIR-Microscopy in transmission)

2961, 2931, 2875, 1552 (-NO₂), 1384 (-NO₂), 1095 (C-O), 739, 699 [cm⁻¹]

Example 16: Nef reaction [(S)-3-Methyl-2-(2-nitro-ethyl)-butoxymethyl]-benzene



Example 16A: According to literature procedure b:

1.0 g (4 mmol) of nitro compound from example 15 is dissolved in a mixture of DMF-water (9 : 1), 10 ml. To this solution is added at room temperature °C a solution of commercial sodium percarbonat (5 mmol) in water under stirring. The reaction mixture is warmed up to 40 °C and is stirred until complete conversion (HPLC) of the starting material. The reaction mixture is diluted with water, the pH is adjusted to 7 and the product is extracted from the aqueous phase with ethyl acetate (3 x 15 ml). The combined organic phases are evaporated in vacuum and the crude product is chromatographed over silica gel with ethyl acetate/heptane (1:4).

The obtained aldehyde is identical by TLC, HPLC and spectroscopic data to the compound obtained in example 11.

Example 16B: According to literature procedure d:

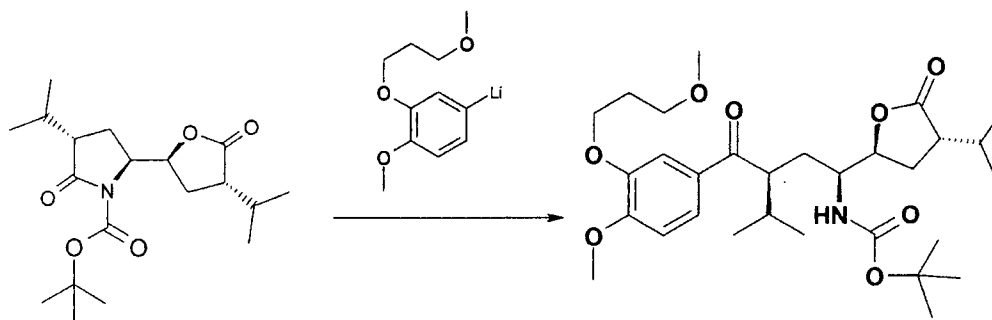
A solution of 1.0 g (4 mmol) of the nitro compound from example 15 in 10 ml of absol. ethanol is added slowly under stirring to a solution of 640 mg (16 mmol) in 10 ml of ethanol at room temperature and under an N₂-atmosphere. After stirring for 15 minutes the ethanol was evaporated in vacuum. The resulting semi-solid sticky sodium nitronate is dissolved in

15 ml of water and the aqueous solution is then added slowly dropwise to a well stirred two layer mixture of sulfuric acid (10 %) and n-hexane at 0 °C. After complete addition of the sodium nitronate stirring is continued for 1 hour at 0 °C. The hexane phase is separated and the aqueous phase was extracted 3-times with n-hexane (25 ml). The combined organic extracts are dried over MgSO₄ and then evaporated in vacuum to give crude aldehyde. The crude product was purified by filtration over silicagel with heptane/ isopropylacetate (9 : 1) to give almost pure compound. TLC, HPLC and spectroscopic data are the same as for the compound obtained in example 11.

- 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

The BOC-protected lactam lactone of formula (I) can be further converted to aliskiren as described, e.g. in WO2007/045420. For example, the following methodology can be employed:

Example 17: Reaction of Boc-lactam-lactone with Aryl-Li -compound:



8.56 g (31.12mmol) aryl bromide are dissolved in 125 ml of THF in a first flask. The solution is cooled at internal temperature of -70°C. To this solution is added over a time of 1 hour 19.8 ml (31.69mmol) n-butyllithium, 1.6 M solution in hexane. The reaction solution became then a pink-red color. The solution is allowed to stir for 1 hour at -70°C.

10.0 g Boc-lactam-lactone (28.29 mmol) are dissolved in 125 ml of dry THF in a second flask. The solution is cooled at internal temperature -50° C under a stream of argon. To this

solution is added the solution of aryl-lithium compound (from flask N°1) at -55 to -50°C over a time of 30 minutes.

The reaction mixture is stirred then at -50° C over 3 hours. The reaction is cooled to a temperature of -70°C over night.

The next day a second part of aryl-lithium compound is prepared with 1.28g aryl bromide (, (4.65 mmol) and 3ml of n-butyllithium in the same manner as described, and added at internal temperature of -50° C during a time of 10 minutes to the reaction mixture. The reaction mixture is allowed to stir for 4 hours at -50° C.

For work up the reaction mixture is put on a mixture of 125 ml of toluene and 250 ml of a 10% citric acid solution in water at 0 - 5° C during 20 minutes. The quenching is exothermic. The organic phase is washed with 150 ml citric acid, 10% in water, (2 x 75 ml) and 150 ml NaHCO₃ [8%], (2 x 75 ml). The organic phase is washed to a neutral pH with 150 ml of water (2 x 75ml) and evaporated to yield crude compound as a nearly white amorphous solid.

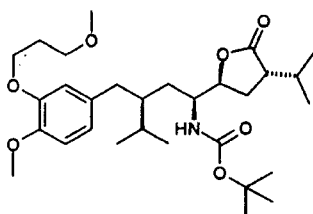
To purify the desired compound a part of the solid (6.72g, 12.22 mmol) is dissolved in 60 ml of ethanol. To the resulting clear colorless solution are added at 0-5°C 28 ml of 1N lithium hydroxide solution over a time of 20 minutes. This mixture is allowed to warm up to room temperature (21°C) and stir at this temperature over a period of 1 hour. After this time water and ethanol is partially evaporated and the resulting precipitate is diluted with 100ml of water and 50 ml of toluene to give a clear solution. The desired product is now in the basic aqueous phase. The water phase is washed with 150 ml of toluene (3 x 50 ml). To the water phase is added 75 ml of ethyl acetate. To this reaction mixture 7.1 g (33.66 mmol) of citric acid are added. The protonated product is now in the organic phase. The mixture is allowed to stir at room temperature at the beginning, then later at 50° C. After 12 hours stirring, 3.6 g citric acid (17.1 mmol) are added to the mixture and stirring is continued at 50° C during 24h. The water phase is then separated and 7.1 g citric acid in 50 ml of water are added to the organic solution. The biphasic solution is then stirred for additional 6 hours at 50°C. The layers are separated and 7.1 g of citric acid in aqueous solution are added again. The reaction mixture is stirred over night at internal temperature of 50° C. For work up 50 ml of water are added to the reaction solution at room temperature. The organic phase is washed with 50 ml of water (2 x 25ml) and 50 ml of NaHCO₃ [8%], (2 x 25 ml). The organic phase is washed to a neutral pH with 50 ml of water (2 x 25ml) and evaporated to yield the desired compound as a very viscous oil.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): (2 rotamers), 7.52-7.50 (d, 1H), 7.37 (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 (heptane : EtOAc = 1 : 1)

Example 18: Direct hydrogenation of aryl carbonyl compound to produce {(1S, 3S)-1-((S)-4-isopropyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-3-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)benzyl-4-methylpentyl]}carbamic acid tert-butyl ester:



5.5 g (10 mmol) of the aryl carbonyl compound prepared above was dissolved in of a mixture of 90 ml ethanol and 10 ml water. To the mixture is added 5 g of catalyst Pd-C(10 %), water cont. ca. 50 %, from Johnson Matthey, typ 39. The mixture is stirred at room temperature and normal pressure for 20 hours. After that time the conversion of starting material was 98 % and 66 % of the desired compound was formed together with 28 % of epimeric alcohols and 4 % pyrrolidine lactone. Hydrogenation under the same conditions was continued for another 48 hours without additional catalyst. After that time the catalyst was filtered off and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford an oil (5.9 g) which contained according to HPLC 89 % of the desired product. The oil was treated and stirred at 0°C with 10 ml of n-heptane (isomer mix) and seeded with a small amount of compound of the desired product upon the product started to crystallize. The flask was stored in the refrigerator over night and for another 24 hours at -18 °C. The product was filtered and washed with small volumes of very cold n-heptane to give after drying in vacuum the desired product, which was pure by HPLC, TLC and ¹H-NMR.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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),

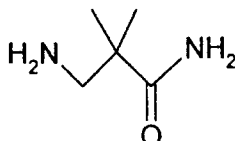
4.03 (t, 2H), 4.28-4.35 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.69 (d, 1H).

IR: (FTIR-mikroskop in transmission) :

3358 (-NH), 1773 (lactone), 1705 (carbamate), 1518 (amide II) cm^{-1} ;

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

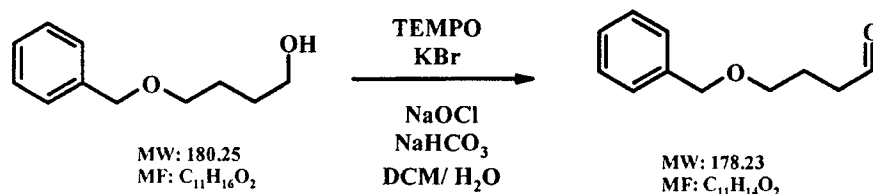
The above compound can be further reacted with a compound of formula shown below:



This conversion can proceed according to typical peptide coupling reactions well known in the art, e.g. in analogy to the process disclosed in EP-A-678 503 see in particular examples 124 and 131 or as disclosed in WO 02/02508, in particular example H1 on page 35 (preparation of J1).

The removal of the group BOC is performed using standard protecting group chemistry following the procedures as described in the literature referenced below or using methods well known in the art, see e.g. EP-A-0678 503, in particular example 130, and optionally salt formation using reaction conditions as described e.g. in US-A-5,559,111, see in particular example 83.

Example 19: 4-Benzyloxybutyraldehyde



A procedure is followed as described by Rychnovsky (Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 2822-2826).

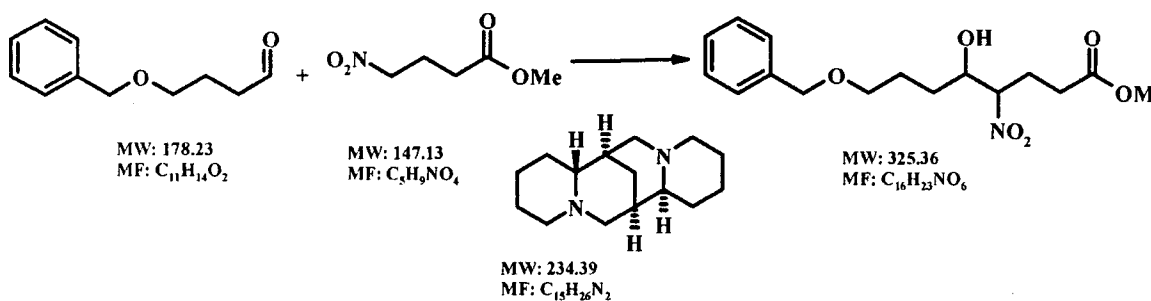
To a stirred solution of 4-benzyloxy-butan-1-ol (**50**) (10.28 g, 57 mmol) in DCM (570 mL) at 0 °C is added potassium bromide (1.36g, 11.4 mmol, in water 23 mL), TEMPO (0.178 g, 1.14 mmol) and then a mixture of sodium hypochlorite (9.1% available chlorine, 50 mL, 80 mmol), water (64 mL) and aqueous sodium bicarbonate solution (8%, 114 mL) is added. The orange biphasic mixture is stirred vigorously until the orange colour fades (30 min). The phases are

separated and the aqueous layer is extracted with DCM. The combined organics are dried (Na_2SO_4) and concentrated to yield an orange oil.

^1H NMR (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-CH₂O), 3.52 (2H, t, J 6 Hz), 2.56 (2H, dt, J 1.6 Hz, 7.1 Hz), 1.97 (2H, qu, J 7.1 Hz).

Example 20: 8-Benzyloxy-5-hydroxy-4-nitrooctanoic acid methyl ester



4-benzyloxybutanal (1.463 g, 8.2 mmol), methyl-4-nitrobutyrate (1.29 g, 8.8 mmol) and (-)-sparteine (206 mg, 0.88 mmol) are combined and stirred at RT for 6 hours. EtOAc (5 mL) is added, and the solution is filtered through silica. The solvent is removed *in vacuo* to yield a pale yellow oil.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ_{H} (ppm) 7.36-7.26 (5H, m, Ar-H), 5.44/5.40 (1H, d, J 6.7 Hz, OH, *syn+anti*), 4.59-4.50 (1H, m, CHNO₂), 4.45/4.44 (2H, s, Ar-CH₂O, *syn+anti*), 3.91-3.76 (1H, m, CHOH), 3.60 (3H, s, OCH₃), 3.44 (2H, t, J 6.1 Hz, OCH₂R), 2.43-2.25 (2H, m), 2.21-1.97 (2H, m), 1.83-1.34 (4H, m).

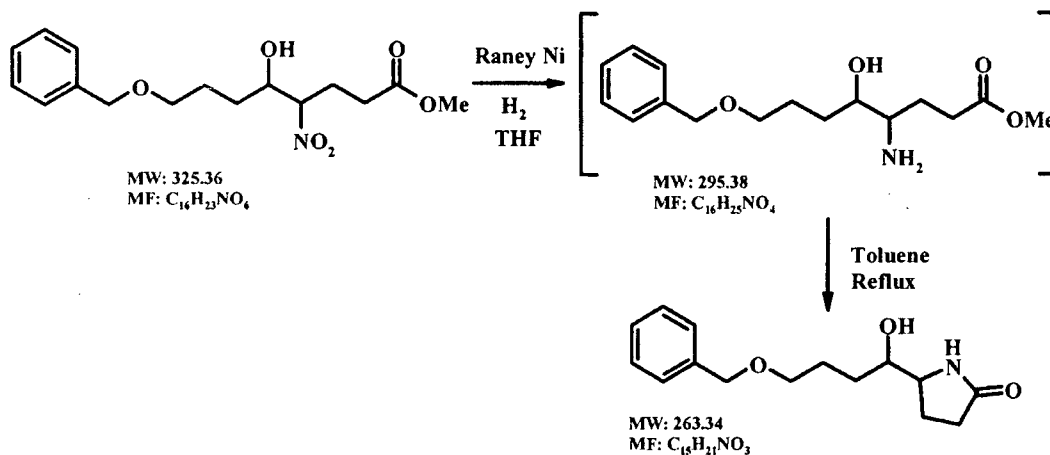
^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ_{C} (ppm) 172.41/172.10 (C=O), 138.66, 128.24, 127.44, 127.42, 127.36, 92.23/91.13 (CHNO₂), 71.78/71.51 (CHOH), 70.80(ArCH₂O), 69.34/69.27 (OCH₂R), 51.56/51.50, 29.93/29.83, 29.58/29.53, 25.58, 24.93/24.87.

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

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

FTIR ν_{max} (neat, cm^{-1}) 3435 (br, OH), 3088 (w), 3064 (w), 3031 (w), 2954 (m), 2863 (m), 1737 (s, C=O), 1550 (s, NO₂), 1453 (m), 1439 (m), 1365 (m), 1205 (m), 1175 (m), 1098 (m), 741 (m), 700 (m).

**Example 21: 5-(4-Benzoyloxy-1-hydroxy-butyl)pyrrolidin-2-one**

(2.02 g, 6.21 mmol) of ester from the previous experiment (Example 20) in THF (40 mL) is hydrogenated (1atm, at room temperature) in the presence of Raney-nickel (1 g). Once the reaction is complete, the THF was decanted and the catalyst is washed with THF (3x25 mL). The solvent is removed under vacuum. TLC shows a ninhydrin positive spot indicating that the cyclization is incomplete. The residue is refluxed in toluene (50 mL) for 3 hours. The solvent is removed to yield a brown oil. The residue is dissolved in EtOAc (10 mL) and filtered through silica gel, eluting with EtOAc, then with methanol to elute the product. The solvent is removed to yield the desired product as a brown oil.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆)

δ_H (ppm). 7.58+7.50 (1H, s, NH, *syn+anti*), 7.33-7.25 (5H, m, Ar-H), 4.69 (1H, d, OH), 4.43 (2H, s, OCH₂Ar), 3.41 (2H, t, *J* 6.6 Hz, OCH₂R), 3.28 (1H, m, CHNH), 3.21 (1H, m, CHOH), 2.20-1.82 (4H, m, 2x lactam CH₂), 1.61-1.14 (4H, m, 2x alkyl CH₂).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆)

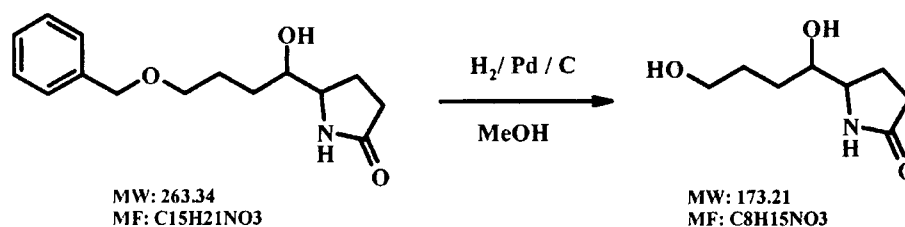
δ_C (ppm) 176.95 (C=O), 138.69, 128.10, 127.39, 127.29, 72.94, 71.77, 69.69, 58.34, 30.42, 29.14, 25.69, 21.46.

LRMS (ES+) m/z (ion, intensity) 264 (100, [M+H]⁺).

FTIR ν_{max} (neat, 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).

Example 22: 5-(1,4-Dihydroxybutyl)pyrrolidin-2-one

81



(0.91 g, 3.46 mmol) of benzyloxyether from the previous experiment (Example 21) in MeOH (20 mL) is hydrogenated (1 atm, at room temperature) with palladium on carbon as catalyst (200 mg). Once the reaction is complete, filtration of catalyst is followed by solvent removal under vacuum to yield the desired product.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆)

δ_H (ppm) 7.55/7.49 (1H, s, NH, *syn+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 NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆)

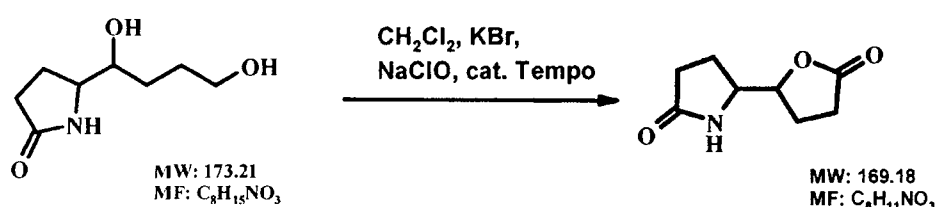
δ_C (ppm) 176.91 (C=O), 73.23/71.91 (CHOH), 60.85, 30.18, 29.83, 28.94, 23.01, 21.27.

LRMS (ES⁺) *m/z* (ion, intensity) 369 (3, [2M+Na]⁺), 347 (19, [2M+H]⁺), 174 (100, [M+H]⁺), 156 (12, [M-H₂O]⁺).

FTIR ν_{max} (neat, 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).

Example 23: Oxidation to unsubstituted Lactam-Lactone:

5-(5-Oxotetrahydrofuran-2-yl)pyrrolidin-2-one



3.0 g (17.3 mmol) of an isomeric mixture of lactam-diol from the previous experiment (Example 22) is dissolved in a biphasic mixture of 52 ml aqueous KHCO₃ solution (14 %)

52

and 10 ml of a KBr solution (25 %), then tempo (0.1 g) in 2 ml of toluene is added. This emulsion is rapidly stirred and cooled to 0–5 °C. To this emulsion is added, during 20 min at 0 °C under stirring via dropping funnel, a bleach solution NaClO (chloro content 8.5 % according to titration, 82.3 mmol NaClO, 4.75 equiv.) with respect to starting material. The emulsion is stirred for additional 2 hours. Then, the reaction mixture is quenched with a 10% aqueous thiosulfate solution and stirring is continued for 30 min.. The pH is then adjusted to 4 with 6N aqu. HCl. The aqueous phase is then extracted first with ethyl acetate and then with dichloromethane (8 x 50 ml) to isolate the product from the aqueous phase. The product containing CH₂Cl₂ extracts are combined and evaporated to give an oil which is treated with diethylether (20 ml) to give white crystals which are filtered off and dried. According to NMR, the crystalline material is a mixture of the two possible stereoisomers, the *syn*-diastereomer and the *anti*-diastereomer in a ratio of 1 : 1. Mp. of the isomer mixture: 130-133 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), of the diastereomer *syn* – *anti* - mixture (1 : 1)
δ_H (ppm) 6.5-6.35 (1H, br.s, NH-amid), 4.52-4.45 (0.5H, br.m, OC-H, *syn*),
4.42-4.33 (0.5H, q, OC-H, *anti*), 4.02-3.95 (0.5H, br.m, NC-H, *syn*), 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)

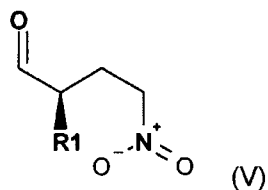
LRMS [M+H]⁺: 170, MH⁺ – CO = 142, [2M + H]⁺ = 339

FTIR ν_{max} (neat, cm⁻¹) 3252 (br, NH), 2940 (m, CH_{aliph}), 1773 (s, lactone) 1687 (s, lactam), 1464 (w) 1432 (w), 1289 (m), 1270 (m), 1189 (m, C-O), 1148.

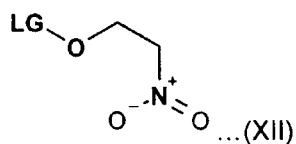


What is claimed is:

1. A process for preparing a compound of formula (V),

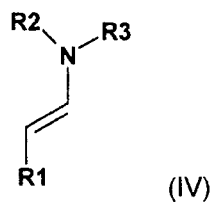


wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, or a salt thereof,
said process comprising an organocatalytic nitro-Michael addition reaction of nitroethylene or
a precursor thereof of formula (XII), or salts thereof,



wherein -O-LG is a leaving group that is eliminated under the reaction conditions to reveal
nitroethylene,

with a compound of formula (IV), or salt thereof,

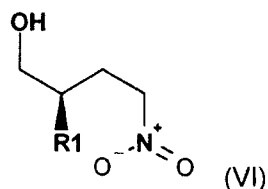


wherein

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

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

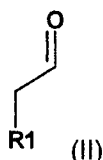
2. A process for preparing a compound of formula (VI), or salt thereof,



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

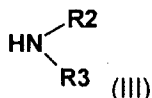
comprising the process of preparation of (V) according to claim 1 and further comprising the reduction of the compound of formula (V) to obtain the compound of formula (VI).

3. The process according to claims 1 to 2, wherein the compound of formula (IV), or salt thereof, is prepared, in situ or in a separate step, by subjecting a compound of formula (II), or a salt thereof,



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

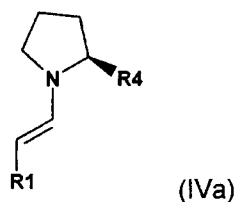
with a chiral amine of formula (III), or salt thereof,



wherein R2 and R3 are together with N form a chiral amine moiety.

4. The process according to claim 3, wherein the chiral amine of formula (III), or a salt thereof, is a chiral pyrrolidine derived catalyst suitable for asymmetric Michael reactions.

5. The process according to anyone of claims 1 to 4, wherein the compound of formula (IV), or salt thereof, is a compound having the formula (IVa), or a salt thereof,

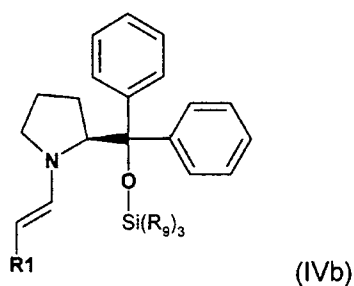


wherein

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

and R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl.

6. The process according to anyone of claims 1 to 4, wherein the compound of formula (IV), or salt thereof, is a compound having the formula (IVb), or a salt thereof,

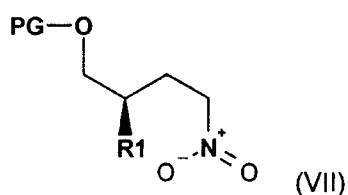


wherein R9 is independently of one another C₁₋₄alkyl or phenyl.

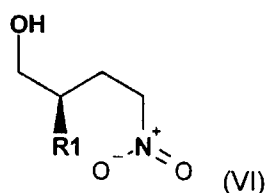
7. The process according to anyone of claims 1 to 6, wherein R1 is isopropyl.

8. The process according to claims 1 to 7, wherein any of the steps or all are performed in a continuous flow process.

9. A process for preparing a compound of formula (VII),



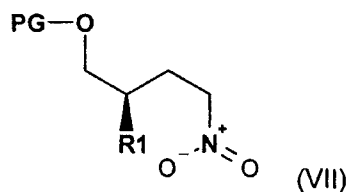
wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl and PG is a hydroxyl protecting group, or a salt thereof, said process comprising protecting the hydroxyl functionality of a compound of formula (VI), or salt thereof,



wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, with a protecting group.

10. The process according to claim 9, wherein PG is benzyl.

11. A compound of formula (VII),



wherein

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

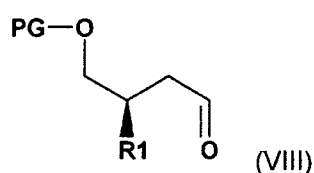
PG is a hydroxyl protecting group;

or a salt thereof.

12. The compound according to claim 11 wherein R1 is isopropyl.

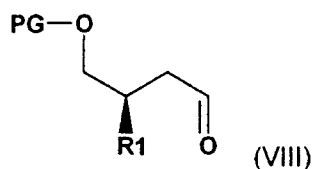
13. The compound according to claim 11 or 12 wherein PG is benzyl.

14. A process for preparing a compound of formula (VIII),



wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl 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) according to any one of claims 11 to 13 to convert the nitro functionality to an aldehyde functionality.

15. A compound of formula (VIII),



wherein

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

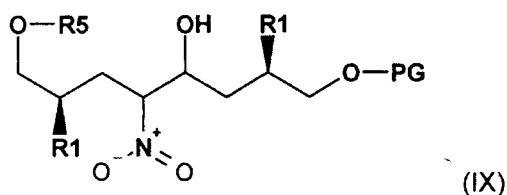
PG is a hydroxyl protecting group;

or a salt thereof.

16. The compound according to claim 15 wherein R1 is isopropyl.

17. The compound according to claim 15 or 16 wherein PG is benzyl.

18. A process for preparing a compound of formula (IX),



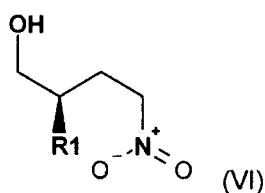
wherein both R1's are the same or different from each other and are, hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl;

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

- a compound of formula (VI), or salt thereof,



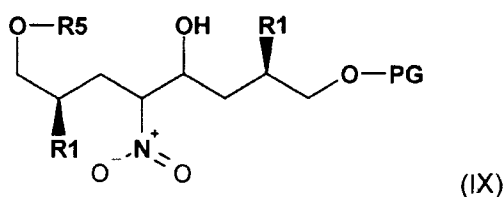
wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, when R5 is H, or

- an O-protected nitro compound of formula (VII) according to any one of claims 11 to 13, when R5 is PG,

together with the aldehyde of formula (VIII) according to any one of claims 15 to 17.

19. The process according to claim 18, using a chiral catalyst selected from metal and organo catalysts.

20. A compound of formula (IX),



wherein

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

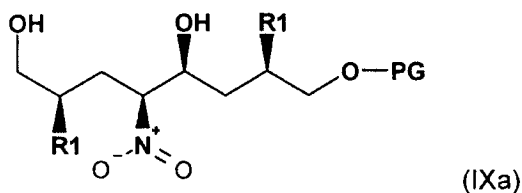
R5 is hydrogen or PG;

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

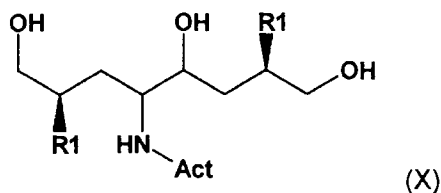
21. The compound according to claim 20 wherein R1 is isopropyl.

22. The compound according to claim 20 or 21 wherein PG is benzyl.

23. The compound according to any one of claims 20 to 22 having the formula (IXa)



24. A process for preparing a compound of formula (X),



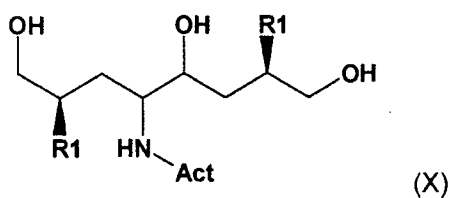
wherein both R1's are the same or different from each other and are hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl and Act is an activating group selected from an amino protecting group, in particular one that together with N forms a carbamate, or a salt thereof, said process comprising hydrogenation of the nitro functionality of the compound of formula (IX) according to any one of claims 20 to 23 to an amine.

25. The process according to claim 24, comprising as a concomitant or separate step the removal of the protecting group(s) PG to reveal the hydroxyl functionality.

26. The process according to claim 24 or 25, comprising as a concomitant or separate step the introduction of the activating group Act on the amine functionality.

27. The process according to claim 24 wherein the compound of formula (X) is obtained in a one-pot synthesis using hydrogenation in the presence of (Act)₂O, such as (Boc)₂O.

28. A compound of formula (X),



wherein

both R1's are the same or different from each other and are 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,

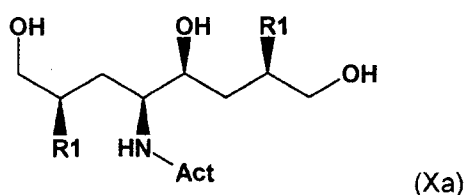
or a salt thereof.

29. The compound according to claim 28 wherein R1 is isopropyl.

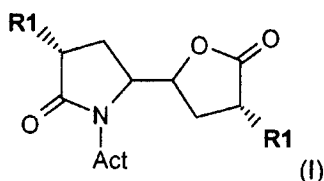
30. The compound according to claim 28 or 29 wherein R1 is benzyl.

31. The compound according to any one of claims 28 to 30 wherein Act is Boc.

32. The compound according to any one of claims 28 to 31 having the formula (Xa)

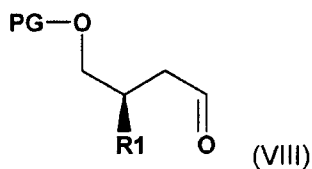


33. A process for preparing of a compound of formula (I)

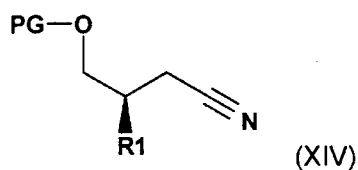


wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl and Act is as defined for a compound of formula (X), or a salt thereof, said process comprising selective oxidation of the primary alcohols of the compound of formula (X) according to any one of claims 28 to 32 to effect double ring closure into to the lactone lactam.

34. A process for preparing a compound of formula (VIII),



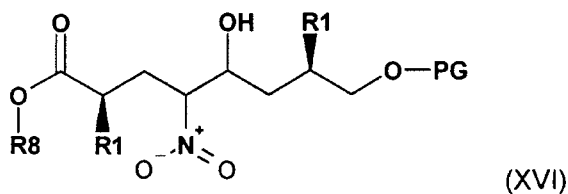
wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl and PG is as defined for a compound of formula (VII), or a salt thereof, said process comprising reduction of the nitrile functionality of a compound of formula (XIV),



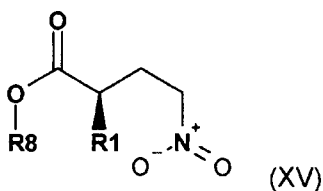
wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, and PG is as defined for a compound of formula (VII), or a salt thereof,

into an aldehyde functionality.

35. A process for preparing a compound of formula (XVI),



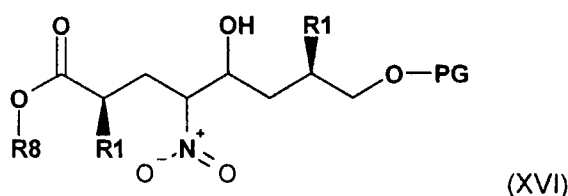
wherein both R1's are the same or different from each other and are hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, R8 is C₁₋₇alkyl, and PG is as defined for a compound of formula (VII), or a salt thereof, said process comprising a nitro-aldol (Henry) reaction of a nitro compound of formula (XV)



wherein R8 is C₁₋₇alkyl, R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, and PG is a hydroxyl protecting group, or a salt thereof, together with the aldehyde of formula (VIII) according to claims 15 to 17.

36. A compound of the formula (XVI)

d1



wherein

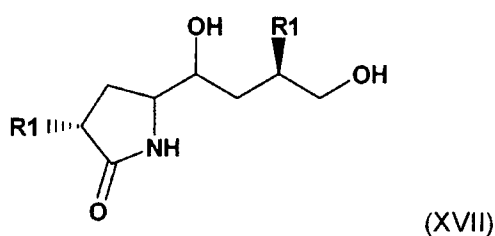
both R1's are the same or different from each other and are hydrogen, C₁₋₇alkyl;

R8 is C₁₋₇alkyl ;

PG is a hydroxyl protecting group;

or a salt thereof.

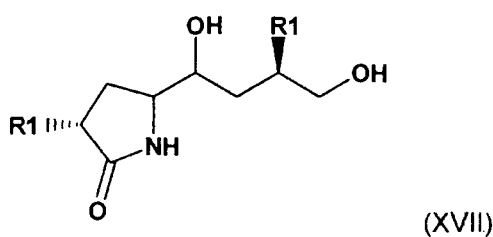
37. A process for preparing a compound of formula (XVII),



wherein both R1's are the same or different from each other and are hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, or a salt thereof, said process comprising hydrogenation of the nitro functionality of the compound of formula (XVI) according to claim 36 to effect ring closure to form the lactam.

38. The process according to claim 37, comprising as a concomitant or separate step the removal of the protecting group PG to reveal the hydroxyl functionality.

39. A compound of the formula (XVII)



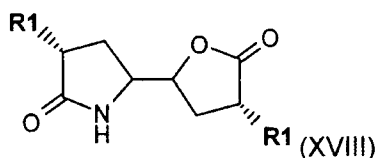
wherein

92

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

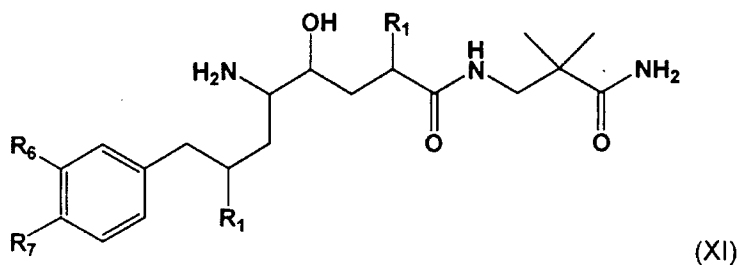
or a salt thereof.

40. A process for preparing a compound of formula (XVIII),



wherein each R1 is, independently of each other, hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, or a salt thereof, said process comprising selective oxidation of the primary alcohol of the compound of formula (XVII) according to claim 39 to effect ring closure to the lactone lactam.

41. A process for preparing a compound of formula (XI)

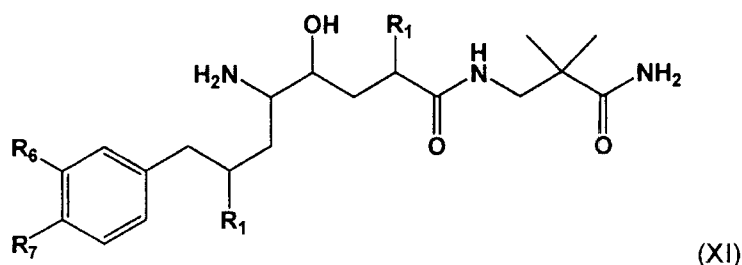


wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, R6 is halogen, hydroxyl, C₁₋₆halogenalkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkyloxy or C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkyl; R7 is halogen, hydroxyl, C₁₋₄alkyl or C₁₋₄alkoxy, or a salt thereof, comprising one or more of the following steps either individually or in any combination:

- the manufacture of a compound of the formula V according to any one of claims 1, 3 and 5 to 8,,
- the manufacture of a compound of the formula VI according to any one of claims 2 to 8,
- the manufacture of a compound of the formula VII according to claims 9 or 10,
- the manufacture of a compound of the formula VIII according to claims 14 or 34,
- the manufacture of a compound of the formula IX according to claims 18 or 19,
- the manufacture of a compound of the formula X according to any one of claims 24 to 27, and

- the manufacture of a compound of the formula I according to claim 33.

42. A process for preparing a compound of formula (XI)



wherein R1 is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, R6 is halogen, hydroxyl, C₁₋₆halogenalkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₆alkyloxy 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 V according to any one of claims 1, 3 and 5 to 8,
- the manufacture of a compound of the formula VI according to any one of claims 2 to 8,
- the manufacture of a compound of the formula VII according to claims 9 or 10,
- the manufacture of a compound of the formula VIII according to claims 14 or 34,
- the manufacture of a compound of the formula XVI according to claim 35,
- the manufacture of a compound of the formula XVII according to claim 37, and
- the manufacture of a compound of the formula XVIII according to claim 40.

43. The process according to claim 41 comprising the steps of

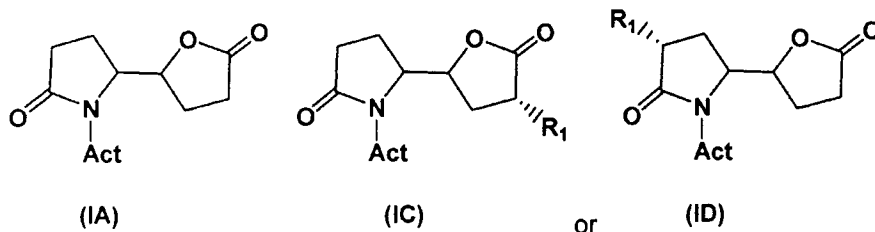
- the manufacture of a compound of the formula V according to any one of claims 1, 3 and 5 to 8, and/or
- the manufacture of a compound of the formula IX according to claims 18 or 19.

44. The process according to claim 42 comprising the steps of

- the manufacture of a compound of the formula V according to any one of claims 1, 3 and 5 to 8, and/or
- the manufacture of a compound of the formula XVI according to claim 35.

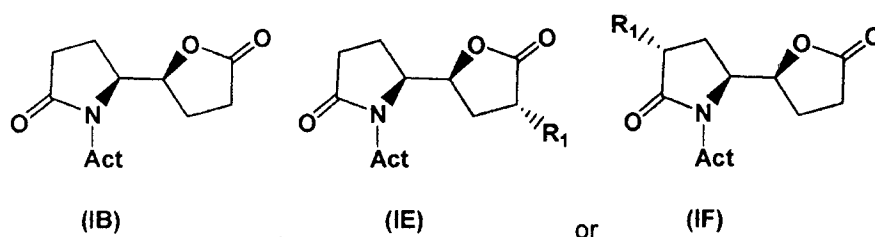
45. A compound of formula (I), or salt thereof, having one of the following structures:

gd



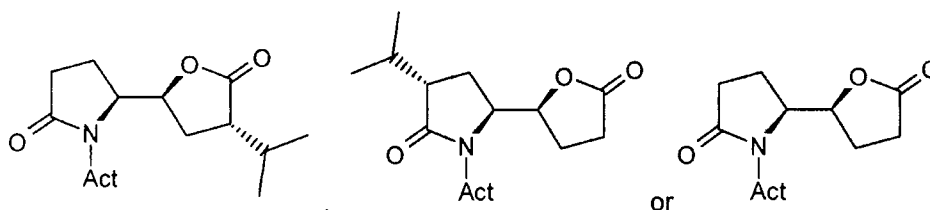
wherein R₁ is hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl and Act is an activating group selected from an amino protecting group, in particular one that together with N forms a carbamate.

46. A compound of formula (I) according to claim 45, 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.

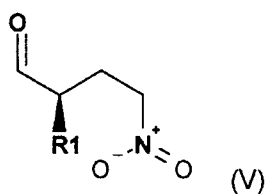
47. A compound of formula (I), or salt thereof, having one of the following structures:



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

48. A compound of formula (V),

PS

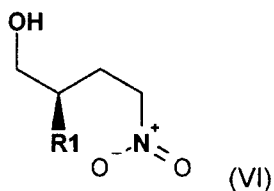


wherein

R1 is C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl

or a salt thereof.

49. A compound of formula (VI),



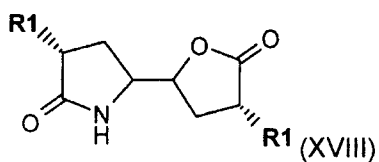
wherein

R1 is C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl

or a salt thereof.

50. The compound of formula (V) or (VI) according to claims 49 or 50, wherein R1 is isopropyl.

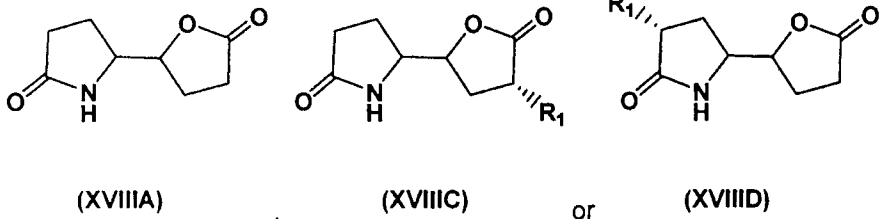
51. A compound of formula (XVIII),



wherein each R1 is, independently of each other, hydrogen, C₁₋₇alkyl, C₃₋₈cycloalkyl or benzyl, or a salt thereof,

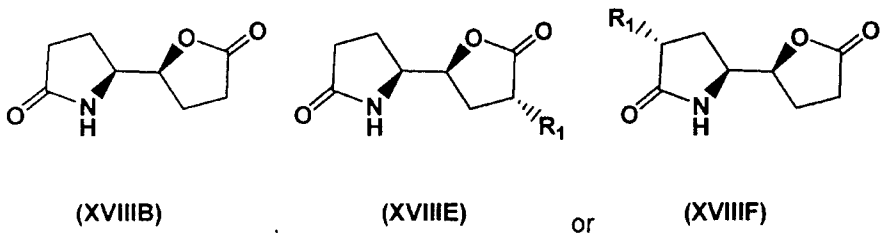
52. A compound of formula (XVIII) according to claim 51, having one of the following structures:

gb



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.

53. A compound of formula (XVIII) according to claims 51 or 52, 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.

NUEVOS MÉTODOS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a métodos novedosos para la
5 preparación de compuestos de lactama-lactona C-8. Más aún, la
presente invención se refiere a los intermediarios novedosos
obtenidos y empleados en estos métodos.

Estos compuestos de lactama-lactona C-8 son más
específicamente compuestos de 5-(5-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-
10 pirrolidin-2-ona de acuerdo con la Fórmula (I), como se muestra más
adelante. Estos compuestos son intermediarios clave en la
preparación de los inhibidores de renina, en particular los derivados
de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoil-
amida, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por
15 consiguiente, la presente invención también se refiere a
intermediarios útiles en la preparación de estos inhibidores de
renina, así como a los métodos para la preparación de estos
inhibidores de renina y sus intermediarios.

Antecedentes de la Invención

20 La renina pasa desde los riñones hacia la sangre, en donde
afecta a la disociación de la angiotensinógeno, liberando el
decapéptido de angiotensina I, que entonces se disocia en los
pulmones, los riñones, y otros órganos, para formar el octapéptido
de angiotensina II. El octapéptido aumenta la presión sanguínea
25 tanto directamente mediante vasoconstricción arterial como

indirectamente mediante la liberación de las glándulas adrenales de la hormona de retención de ión de sodio de aldosterona, acompañado por un aumento en el volumen del fluido extracelular, cuyo aumento se puede atribuir a la acción de la angiotensina II. Los
5 inhibidores de la actividad enzimática de la renina conducen a una reducción en la formación de la angiotensina I, y en consecuencia, se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es una causa directa del efecto hipotensivo de los inhibidores de renina.

10 Con los compuestos tales como (con el nombre de INN) el alisquireno ((2S,4S,5S,7S)-5-amino-N-(2-carbamoil-2-metil-propil)-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-8-metil-nonanamida), se ha desarrollado un nuevo anti-hipertensivo que interfiere con el sistema de renina-angiotensina al principio de la
15 biosíntesis de la angiotensina II.

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

Estos derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoil-amida son cualquiera de aquéllos que tengan una actividad inhibidora de renina, y, por consiguiente, una utilidad farmacéutica, e incluyen, por ejemplo, los que se dan a conocer en la
25 Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,559,111.

ad

Hasta ahora, se describen en la literatura diferentes métodos para la preparación de los derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoil-amida.

En la Patente Europea Número EP-A-0678 503, se describen las δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcan-carboxamidas, en particular en las reivindicaciones y en los ejemplos, que exhiben las propiedades inhibitoras de renina, y que se podrían utilizar como agentes contra la hipertensión en preparación farmacéuticas.

En la Publicación Internacional Número WO02/02508, se describen un proceso de fabricación de múltiples pasos para obtener las δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcan-carboxamidas, en particular en las reivindicaciones y en los ejemplos, en donde el intermediario central es un ácido 2,7-dialquil-8-aril-4-octénico o un éster de ácido 2,7-dialquil-8-aril-4-octénico. El doble enlace de este intermediario se halogena simultáneamente en la posición 4/5, y se hidroxila en la posición 4 por medio de (bajo) condiciones de halo-lactonización. La halo-lactona se convierte hasta una hidroxi-lactona, y entonces el grupo hidroxilo se convierte hasta un grupo saliente, el grupo saliente es sustituido con azida, la lactona se amida, y luego la azida se convierte hasta el grupo amina.

Otros procesos para la preparación de los intermediarios para la fabricación de las δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcan-carboxamidas se describen en la Publicación Internacional Número WO02/092828, que pertenece a la preparación de los ésteres carboxílicos de 2-alkil-5-halo-pent-4-eno, en particular en las reivindicaciones y en los

100

Ejemplos; en la Publicación Internacional Número WO 2001/009079, que pertenece a la preparación de los ácidos carboxílicos de 2-alquil-5-halo-pent-4-eno, en particular en las reivindicaciones y en los Ejemplos; en la Publicación Internacional Número WO02/08172, que pertenece a la preparación de las 2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoil-amidas, e particular en las reivindicaciones y en los Ejemplos; en la Publicación Internacional Número WO02/02500, que pertenece a los ácidos 2-alquil-3-fenil-propiónicos, en particular en las reivindicaciones y en los Ejemplos; y en la Publicación Internacional Número WO02/024878, que pertenece a los dos 2-alquil-3-fenil-propanoles, en particular en las reivindicaciones y en los Ejemplos.

En la Patente Europea Número EP-A-1215201, se da a conocer una ruta alternativa para obtener las δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcan-carboxamidas, en particular en las reivindicaciones y en los Ejemplos. En la Publicación Internacional Número WO2006/131304, se da a conocer todavía una ruta alternativa para obtener las δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcan-carboxamidas utilizando un intermediario de pirrolidina, en particular en las reivindicaciones y en los Ejemplos.

El uso de los compuestos de lactama-lactona C-8, y más específicamente de los compuestos de 5-(5-oxo-tetrahidrofuran-2-il)-pirrolidin-2-ona de acuerdo con la Fórmula (I), como se muestra más adelante, se ha descrito por primera vez en la Publicación Internacional Número WO2007/045420, en particular en las

reivindicaciones y en los Ejemplos. Los compuestos de lactama-lactona C-8 se preparan utilizando auxiliares, tales como el auxiliar de Evans, y la química de azida para introducir el átomo de nitrógeno.

5 Aunque los procesos existentes pueden conducir a los inhibidores de renina deseados, en particular a los derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoil-amida, existe una necesidad de proporcionar una ruta sintética alterativa hacia estos derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-
10 hidroxi-5-amino-8-aril-octanoil-amida, para asegurar su fabricación de una manera simple y eficiente.

Breve Descripción de la Invención

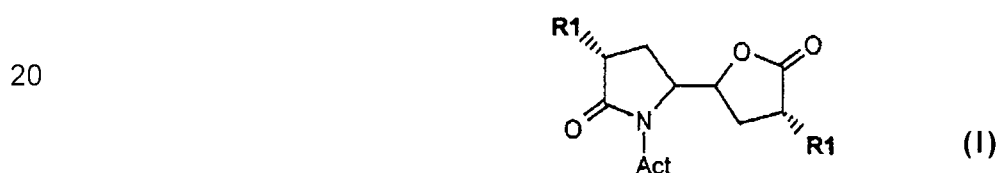
De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que los compuestos de lactama-lactona C-8, en particular una 5-(5-oxo-
15 tetrahydrofuran-2-il)-pirrolidin-2-ona, y por lo tanto, los inhibidores de renina, en particular los derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aril-octanoil-amida, se pueden obtener en una alta pureza diaestereomérica y enantiomérica, y de una manera económica, utilizando un planteamiento novedoso, mediante
20 la utilización de reacciones organocatalíticas de Michael y Henry. En particular, se encontró que, mediante el empleo de estos planteamientos, se pueden preparar los intermediarios quirales de una manera simple, con la posibilidad de conducir los pasos en una forma de un solo recipiente, o en una forma de flujo continuo, y al
25 mismo tiempo, se evitan las cantidades estequiométricas de los

102

agentes inductores de quiralidad, así como se utilizan materiales de partida económicos. En adición, no es necesaria la peligrosa química de azida para introducir el átomo de nitrógeno. Los intermediarios importantes de estos planteamientos llevan funciones de hidroxilo no protegidas o protegidas, que hacen que los procesos sean mucho menos sensibles a la racemización o a la epimerización, por ejemplo, durante las reacciones promovidas por bases. Sobre todo, la presente invención, por consiguiente, simplifica el método de la preparación de estos compuestos de lactama-lactona C-8, y en consecuencia, de los inhibidores de renina, en particular de los derivados de 2(S),4(S),5(S),7(S)-2,7-dialquil-4-hidroxi-5-amino-8-aryl-octanoil-amida. Como una ventaja adicional, cuando menos partes de la ruta sintética se pueden llevar a cabo en una forma de flujo continuo, haciendo por consiguiente que el proceso sea atractivo para las aplicaciones comerciales.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona métodos para obtener un compuesto de lactama-lactona C-8 de la Fórmula (I):



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; en particular ambos R1 son alquilo de 3 a 6

103

átomos de carbono ramificado, tal como isopropilo; y

Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el nitrógeno, forma un carbamato; o una sal del mismo;

5 empleando los pasos clave de las reacciones organocatalíticas de Michael y Henry.

10 En una modalidad preferida, ambos R1 son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 2 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, isobutilo, o butilo normal; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, tal como ciclohexilo; o bencilo. De una manera muy preferible, ambos R1 son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en particular alquilo de 3 a 6 átomos de carbono ramificado, tal como isopropilo. En otra modalidad, uno o ambos R1 son hidrógeno.

15 En una modalidad preferida, Act es un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, un grupo protector de amino, el cual se utiliza convencionalmente en la química de péptidos (véase: "Protective groups in Organic Synthesis", Quinta Edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, en particular en los capítulos relevantes del mismo, en especial en la química de las pirrolidinas protectoras). En
20 lo siguiente, se mantiene la terminología "Act" a través de toda la secuencia de síntesis para la salvedad de la consistencia. Se aprecia que "Act" sirve como un grupo activador cuando está presente sobre el nitrógeno de lactama, y que, después de la abertura de la lactama,
25 el grupo Act es un grupo protector.

101

Los grupos protectores preferidos comprenden, por ejemplo: (i) alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que está mono-, di-, o tri-sustituido por fenilo, tal como bencilo (ó benzhidrilo o tritilo, en donde el anillo de fenilo está insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo dos o tres residuos, por ejemplo aquéllos seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxilo de 2 a 8 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano, y CF_3 ; fenil-alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono-carbonilo; y alilo o cinamilo. Se prefieren en especial benciloxi-carbonilo (Cbz), 9-fluorenil-metiloxi-carbonilo (Fmoc), benciloxi-metilo (BOM), pivaloiloxi-metilo (POM), tricloro-etoxi-carbonilo (Troc), 1-adamantiloxi-carbonilo (Adoc), pero también pueden ser bencilo, cumilo, benzhidrilo, tritilo, alilo, alqueniloxilo de 1 a 10 átomos de carbono-carbonilo, tal como aloc (aliloxi-carbonilo). El grupo protector también puede ser sililo, como trialquil-sililo, en especial trimetil-sililo, terbutil-dimetil-sililo, trietil-sililo, tri-isopropil-sililo, trimetil-silil-etoxi-metilo (SEM), y también puede ser sulfonilo sustituido o sulfenilo sustituido.

Los ejemplos para Act incluyen alqueniloxilo de 1 a 10 átomos de carbono-carbonilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo, y arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo. En una modalidad preferida, Act es arilo de 6 a 10 átomos de carbono-

alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo, aliloxi-carbonilo, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-tal como bencilo, terbutoxi-carbonilo, o benciloxi-carbonilo. En una modalidad preferida, Act es terbutoxi-benciloxi-carbonilo.

De una manera preferible, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) tiene la siguiente estereoquímica:



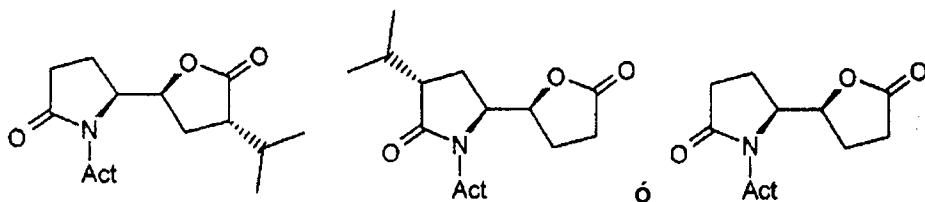
Más preferiblemente, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



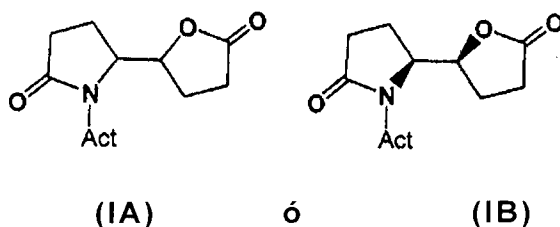
Un compuesto de la Fórmula (I) se puede utilizar, entre otras cosas, para la síntesis de sustancias farmacéuticamente activas; de preferencia inhibidores de renina, tales como alisquireno, en especial como se describe en la Publicación Internacional Número WO2007/045420, en particular en las reivindicaciones y en los Ejemplos.

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

106



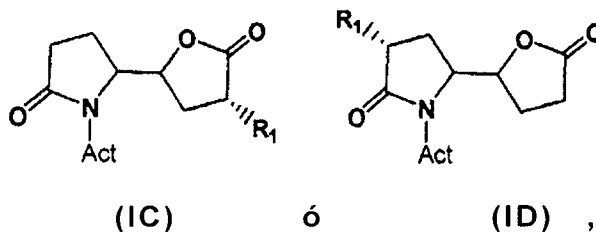
5 En una modalidad, los métodos para obtener un compuesto de lactama-lactona C-8 de la Fórmula (I) proporcionan compuestos que tienen las siguientes estructuras:



10

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

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



20

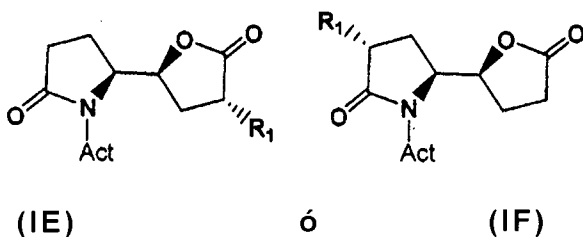
en donde R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, y Act es un grupo activador seleccionado a partir de un grupo protector de amino, en particular uno que, junto con el nitrógeno, forma un carbamato.

25

107

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

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

15

Estos compuestos (IA, IB, IC, ID, IE, y IF) también son modalidades de la presente invención. Se pueden transformar hasta la lactama-lactona sustituida por dialquilo anterior, mediante los procedimientos de alquilación bien conocidos en este campo, por ejemplo, en D. H. Rich y B. E. Haug, Organic Letters, &, 4783 (2004), y en las referencias citadas en el mismo, en donde se describe la alquilación del anillo de lactona (véanse en particular los compuestos 4 y 3 en el Esquema 3), y, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO2006/024501, en donde se dan a conocer los procedimientos de alquilación para los anillos de lactama (véanse en particular los compuestos (II) y (III) en el Esquema 1).

20

Los presentes inventores han encontrado métodos convenientes para la preparación del intermediario clave de la Fórmula (I), como se describirá con detalle más adelante. Cualquiera

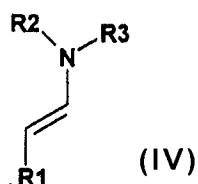
25

108

de los pasos de reacción, ya sea solos o bien en una combinación adecuada, se pueden emplear para proporcionar el compuesto de la Fórmula (I). Más aún, cualquiera de los siguientes pasos de reacción, ya sea solos o bien en una combinación adecuada, se pueden emplear en la síntesis de un inhibidor de renina, tal como alisquireno.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención se refiere a un método para la preparación de un compuesto de la Fórmula (IV):

10



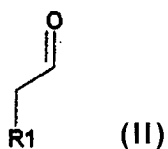
en donde:

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

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

o una sal del mismo; comprendiendo este proceso someter a un compuesto de la Fórmula (II):

20



en donde R1 es como se define para un compuesto de la Fórmula (IV), o a una sal del mismo, a una amina quirál de la Fórmula (III):

25

109

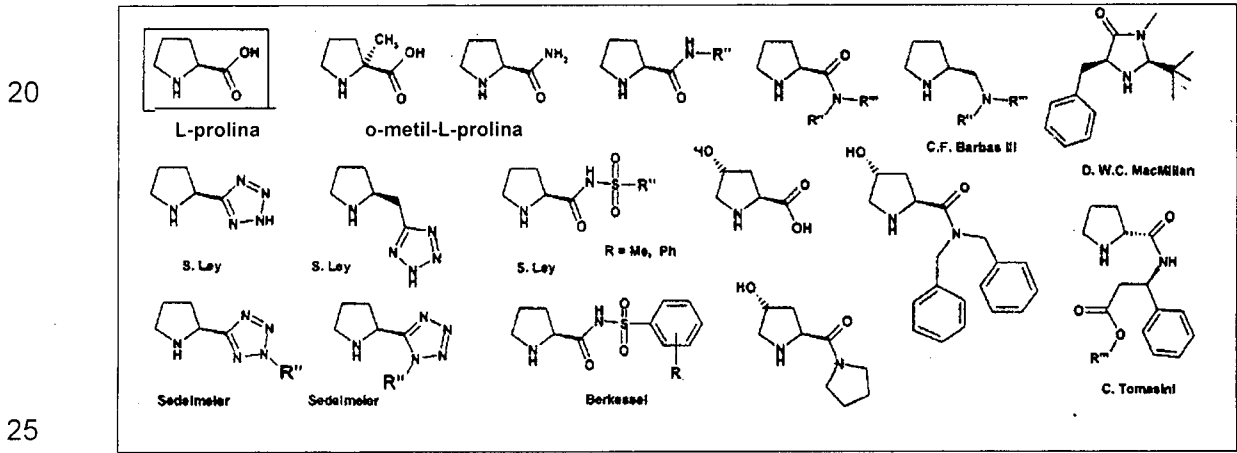


en donde R2 y R3 son como se definen para un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal del mismo, para formar la fracción de enamina. Este paso del proceso como tal también forma una modalidad de la invención.

Las modalidades preferidas para R1 se pueden tomar a partir de las definiciones para los compuestos de la Fórmula (I). Por consiguiente, de una manera muy preferible, el compuesto de la Fórmula (II) es isovaleril-aldehído.

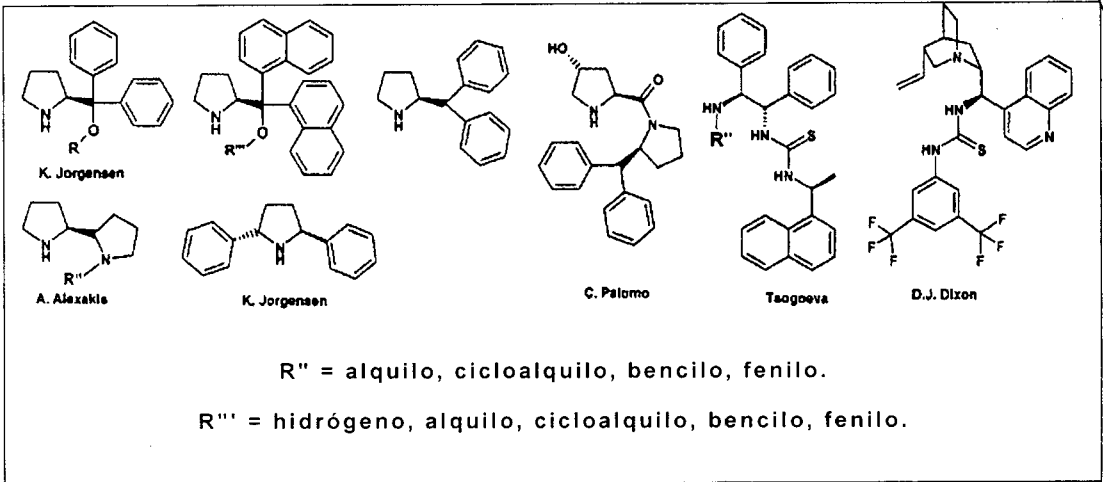
De una manera preferible, la amina de la Fórmula (III) es una amina quiral, en particular un catalizador derivado de pirrolidina adecuado para las reacciones de adición de Michael asimétricas. Los ejemplos de estos catalizadores incluyen los que se ejemplifican en los siguientes bosquejos.

Organocatalizadores para Reacciones de Michael Asimétricas



110

5

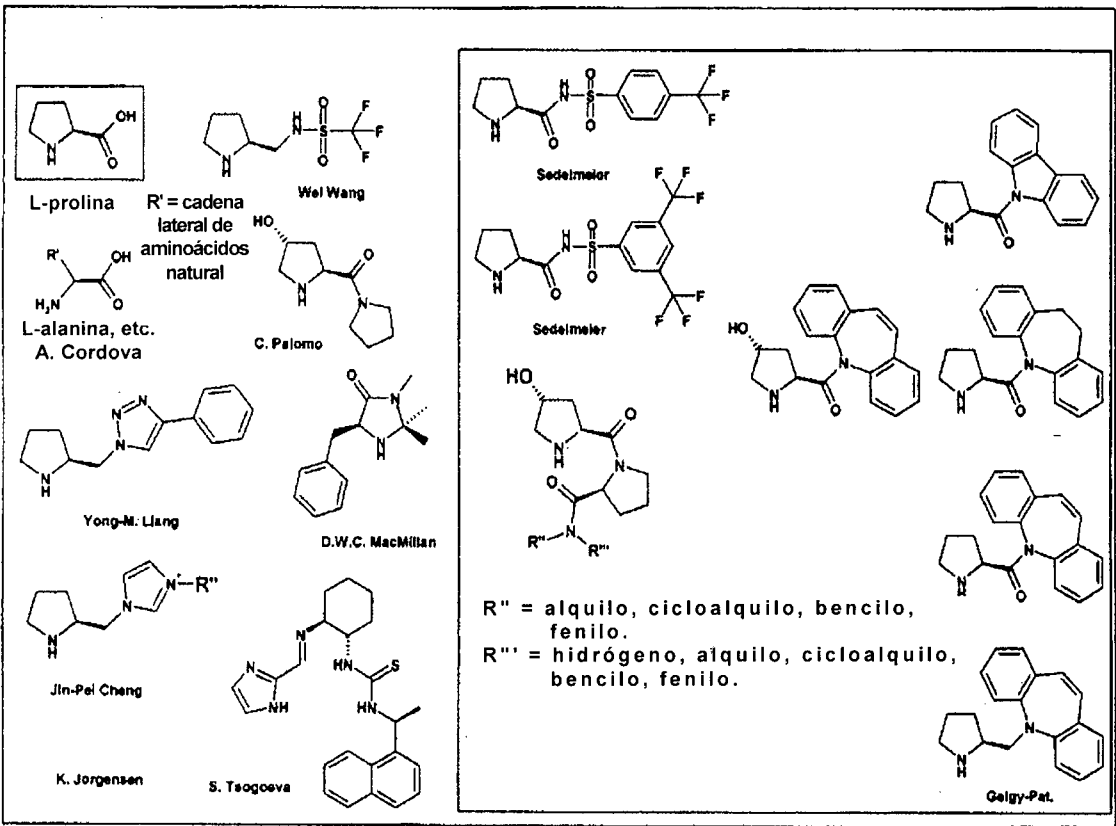


Organocatalizadores para reacciones de Michael Asimétricas

10

15

20



Estos catalizadores se pueden preparar u obtener de acuerdo con, o en analogía a, las referencias de la literatura dadas más adelante para la nitro-adición de Michael organocatalítica, incluyendo

M

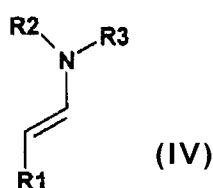
las referencias citadas en las mismas.

Para la formación de la enamina, se puede hacer referencia a los métodos generales bien conocidos por la persona experta en este campo. En particular, se pueden adoptar los procedimientos
5 ilustrados en las revisiones y libros de texto mostrados en seguida:

- 1) P. W. Hickmott, Tetrahedron, 38, 1975-2050.
- 2) P. W. Hickmott, Tetrahedron, 38, 3363-3446.
- 3) Organikum, 20^a Edición, Wiley VCH, página 431.

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

10



en donde:

R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como
15 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;

R2 y R3, junto con el átomo de nitrógeno, forman una fracción
20 de amina quiral;

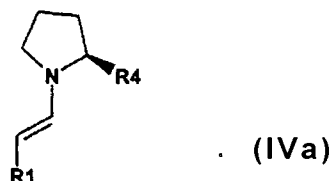
o una sal del mismo; es un valioso intermediario del proceso para la preparación de los inhibidores de renina, tales como alisquireno, de una manera eficiente. Por consiguiente, estos compuestos también forman una modalidad de la invención.

25 Las definiciones para R1, R2, y R3, incluyendo las preferidas,

112

son como se definen para los compuestos de las Fórmulas (I) y (III),
 respectivamente. Por consiguiente, R1 es de preferencia isopropilo.
 De una manera preferible, el compuesto de la Fórmula (IV) tiene una
 estructura de acuerdo con la Fórmula (IVa):

5

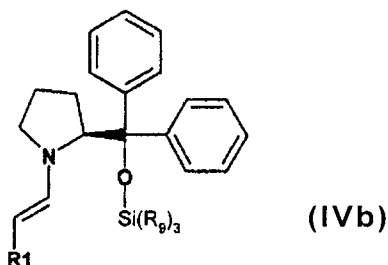


en donde:

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

De una manera particular, se prefiere que el compuesto de la
 Fórmula (IV) tenga una estructura de acuerdo con la Fórmula (IVb):

15



20

en donde R9, independientemente unos de otros, es alquilo de
 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo normal,
 isopropilo, butilo normal, isobutilo, o butilo terciario; o fenilo; y se
 prefiere que cuando menos uno de R9 sea mayor que metilo, tal
 como butilo terciario.

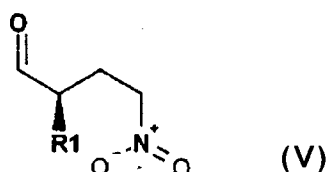
25

La enamina de la Fórmula (IV) se puede aislar o formar *in situ*,

113

y se puede hacer reaccionar directamente encima, en la reacción de nitro-adición de Michael organocatalítica. De preferencia, la enamina se forma *in situ* sin aislamiento.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere, como un paso adicional o individual, a un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (V):

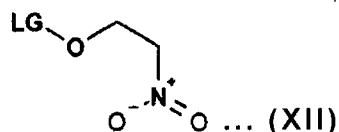


en donde R1 es como se define para un compuesto de la Fórmula (I), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso una reacción de nitro-adición de Michael organocatalítica del nitro-etileno o de un precursor del mismo, con un compuesto de la Fórmula (IV) como se define anteriormente. De una manera preferible, esta reacción tiene lugar mediante la reacción directa de los compuestos de las Fórmulas (II) y (III), como se definen anteriormente, con el nitro-etileno o con el precursor del mismo, sin el aislamiento de la enamina de la Fórmula (IV).

Las definiciones para R1, R2, y R3, incluyendo las preferidas, son como se definen para los compuestos de las Fórmulas (V) y (III), respectivamente

Se prefiere que el nitro-etileno se prepare *in situ*, de tal manera que se agrega un precursor de nitro-etileno en la reacción de nitro-adición de Michael organocatalítica. Típicamente, el precursor de nitro-etileno tiene una estructura de la Fórmula (XII):

114



en donde -O-LG es un grupo saliente que se elimina bajo las
5 condiciones de reacción, para revelar el nitro-etileno. Los ejemplos
típicos para LG son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, tal
como metil-carbonilo, aril-carbonilo, tal como fenil-carbonilo, ftaloílo,
o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono- o aril-sulfonilo, tal como
metan-sulfonilo y toluol-sulfonilo. El precursor es de una manera
10 particularmente preferible el benzoato de 2-nitro-etilo. Los
precursores de la Fórmula (XII) se pueden preparar como se conoce
en la materia, por ejemplo, mediante la esterificación del ácido o
cloruro de ácido respectivo con 2-nitro-etanol. Los procedimientos se
describen, por ejemplo, en J. F. W. McOmie, "Protective Groups in
15 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 particular
en los capítulos relevantes de los mismos.

Los métodos para la eliminación del -O-LG dependen de la
20 naturaleza exacta del LG, y también están bien documentados en la
materia, por ejemplo, en las referencias mencionadas anteriormente.
Por ejemplo, si LG es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo o
aril-carbonilo, entonces es apropiado conducir la reacción
organocatalítica de adición de Michael de nitro-etileno bajo
25 condiciones que eliminan la fracción de éster, tales como

condiciones básicas, utilizando en particular bases suaves, tales como bases orgánicas, en particular bases que contengan nitrógeno, tales como N-metil-morfolina o N-etil-morfolina.

El nitro-etileno y la enamina quiral de la Fórmula (IV) reaccionarán uno con la otra de una manera estereoselectiva, lo cual es impulsado ya sea mediante "protección estérica" o bien mediante "protección electrónica", debido a la quiralidad de la enamina. El resultado estereoquímico de la reacción depende de la quiralidad de la amina quiral de la Fórmula (III), del organo-catalizador, de (R) o (S), y de la "protección estérica o electrónica" correspondiente.

Las condiciones de reacción para la reacción de nitro-adición de Michael organocatalítica 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 las nitro-adiciones de Michael organo-catalíticas:

- 1) A. Alexakis y colaboradores, Org. Lett. Volumen 8 (12) 2559 (2006).
- 2) S. Ley y colaboradores, Synlett, 611 (4), 2005).
- 3) S. Ley y colaboradores, Org. Biomol. Chem., 3, 84 (2005).
- 4) D. Enders y colaboradores, Nature, Volumen 441, 861 (2006) y la literatura citada.
- 5) Y. Hayashi y colaboradores, Angew. Chem., Int. Ed. 44, 4212 (2005).

116

- 6) C. F. Barbas y colaboradores, J. A. C. S., 128, 4966 (2006).
- 7) C. Palomo y colaboradores, Angew. Chem., Int. Ed., 45, 5984 (2006).
- 5 8) S. B. Tsogoeva y colaboradores, Eur. J. Org. Chem., 4995 (2005).
- 9) S. B. Tsogoeva y colaboradores, Chem. Commun., 1451 (2006).
- 10 10) A. Alexakis y colaboradores, Adv. Synth. Catal., 346, 1147 (2004).
- 11) J. P. Cheng y colaboradores, Angew. Chem., Int. Ed., 45, 3093 (2006).
- 12) N. N. Joshi y colaboradores, ARKIVOC, (2002), 167-196; revisión: adición de Michael enantioselectiva.
- 15 13) M. Gaunt y colaboradores, Drug Discov. Today, 12, 8-27 (2007); revisión de nueva organocatalización.
- 14) R. J. Flintoft y colaboradores, THL, 40, 4485 (1999); Adición de nitro-etileno a los Li-enolatos de éster.

Cuando se forma el compuesto de la Fórmula (V), es posible
20 que la amina quirál de la Fórmula (VI) se recicle, y se puede utilizar nuevamente en la reacción con el aldehído de la Fórmula (II). Esto hace que el método de fabricación sea muy económico, debido a que se puede utilizar el catalizador en una cantidad catalítica, en contraste con una cantidad estequiométrica, como en el caso de la
25 utilización de los auxiliares quirales. Una cantidad preferida del

117

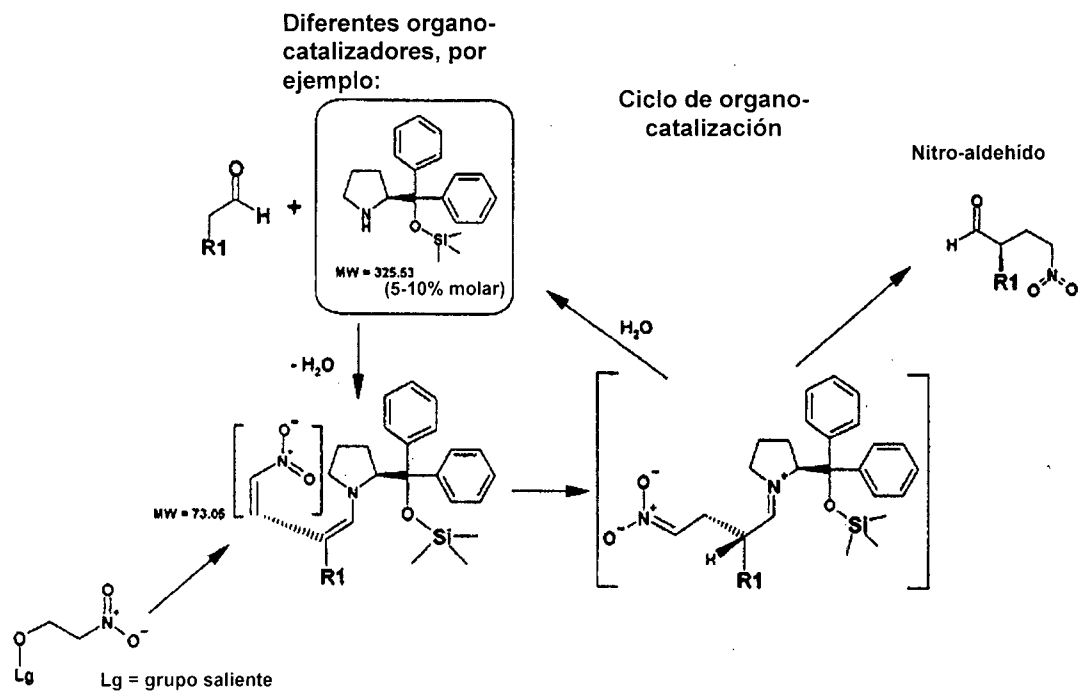
catalizador está en el intervalo del 0.5 al 20 por ciento molar, tal como del 1 al 15 por ciento molar, en particular del 5 al 10 por ciento molar. El ciclo de organocatalización se ilustra en el Esquema I.

Esquema I: Ciclo de organocatalización con un catalizador específico como un ejemplo.

5

10

15

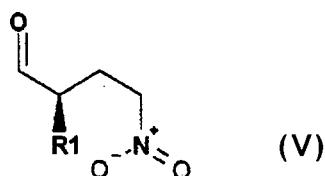


Como una ventaja particular de este planteamiento, el ciclo de reacción anterior se puede conducir con un organocatalizador apropiado, en una forma de flujo continuo. Con este modo de flujo continuo, es posible escalar hacia arriba el proceso de una forma económica. Para mayores detalles con respecto a una reacción de flujo continuo, se hace referencia, por ejemplo, a Baxendale y Ley, Chem. Comm., 4835 (2006), y a la literatura citada en el mismo.

25

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

118



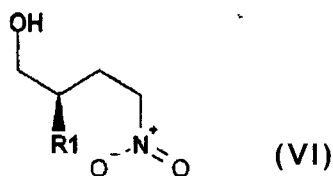
en donde:

5 R1 es 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;

10 o una sal del mismo, es un valioso intermediario en la 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.

La definición para R1, incluyendo las preferidas, son como se 15 definen para los compuestos de la Fórmula (I). Por consiguiente, R1 es de preferencia isopropilo.

En una modalidad preferida adicional de la presente invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una 20 síntesis individual, el proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (VI):



en donde R1 es como se define para un compuesto de la 25 Fórmula (I), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la

119

reducción de la funcionalidad de aldehído-carbonilo del compuesto de la Fórmula (V).

La reducción hasta un alcohol es bien conocida por una persona experta en este campo, y se describe, por ejemplo, en

5 Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de Química Orgánica*), Houben Weyl, Cuarta Edición, Volumen IV/c, Reduction I & II. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en particular en los capítulos relevantes del mismo. La reducción típicamente tiene lugar en la presencia de un agente reductor adecuado seleccionado a partir de

10 LSelectride, hidruros de litio y trialcóxi-aluminio, por ejemplo, hidruro de litio y triterbutiloxi-aluminio, trietil-borohidruro de litio, borohidruros de tetra-alquil-amonio, y NaBH_4 , o mediante la adición de un ácido de Lewis como CDCl_3 al NaBH_4 . Un ejemplo preferido del reactivo es NaBH_4 , debido a su selectividad. La reducción tiene lugar

15 de preferencia en un solvente inerte, más preferiblemente en tetrahidrofurano o tolueno, o en mezclas de tetrahidrofurano/agua o de etanol/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

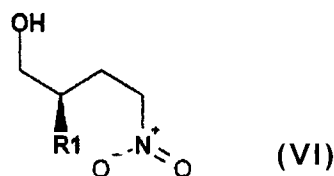
20 indeseados. Típicamente, la reacción se puede conducir desde 0°C hasta la temperatura de reflujo, de preferencia de 10°C a 80°C , más preferiblemente de 15°C a 40°C , tal como de 20°C a 25°C , durante un minuto a 3 horas, de preferencia de 10 minutos a 2 horas, y de una manera muy preferible de 20 minutos a 2 horas.

25 Si la reacción se lleva a cabo siguiendo la conversión hasta un

20

compuesto de la Fórmula (V), es posible y preferido que el compuesto de la Fórmula (V) se reduzca sin su aislamiento. Por consiguiente, una opción es llevar a cabo el paso de reducción, de preferencia junto con la reacción de nitro-adición de Michael
5 organocatalítica anteriormente mencionada, en una forma de flujo continuo. En este caso, la reducción de preferencia se lleva a cabo bajo condiciones catalíticas de flujo continuo. Para mayores detalles, véase la literatura citada anteriormente en relación con la reacción de flujo continuo.

10 Por consiguiente, un compuesto de la Fórmula (VI):



en donde:

15 R1 es 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;

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 forman una modalidad de la invención.

La definición para R1, incluyendo las preferidas, son como se
25 definen para los compuestos de la Fórmula (I). Por consiguiente, R1

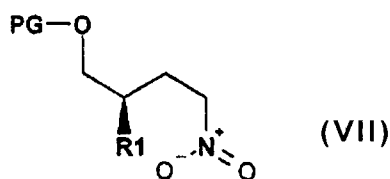
21

es de preferencia isopropilo.

El nitro-alcohol de la Fórmula (VI) es uno de los posibles materiales de partida para la reacción de nitro-aldol (Henry), la cual se describirá posteriormente. El otro reactivo, el aldehído de la
5 Fórmula (VIII), como se describe más adelante, se puede preparar como se muestra más adelante, o como se describe en los Ejemplos.

Si se utiliza un compuesto de la Fórmula (VI) como el material de partida para el aldehído, éste puede ser el mismo compuesto de la Fórmula (VI) (el mismo R1) que el reactivo para la reacción de
10 nitro-aldol, o se pueden utilizar diferentes compuestos de la Fórmula (VI) para la preparación del aldehído por una parte, y como el material de partida para la reacción de nitro-aldol por la otra parte.

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



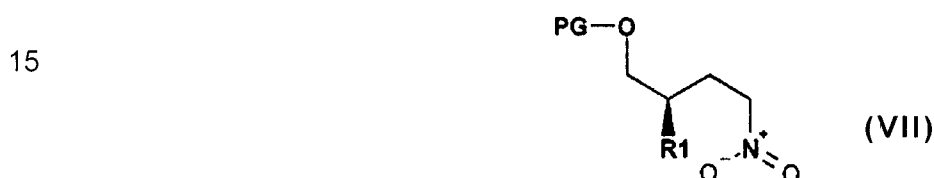
20

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, comprendiendo este proceso una protección de la funcionalidad de hidroxilo del compuesto de la Fórmula (VI) como se
25 define anteriormente, con un grupo protector.

22

Los procedimientos típicos para proteger a la funcionalidad de hidroxilo se pueden tomar de las referencias de la literatura citadas en la sección de "Condiciones Generales del Proceso" que se encuentra más adelante, en relación con los grupos protectores. De una manera preferible, PG es un grupo bencilo, debido a que este grupo se puede remover selectivamente y de una manera conveniente mediante hidrogenación. Otros ejemplos preferidos de grupos protectores son, por ejemplo, los grupos protectores de p-metoxi-bencilo, o,m,p-piridil-metilo, y sililo, como se mencionan en las referencias citadas en la sección de "Condiciones Generales del Proceso" que se encuentra más adelante, en particular TMS, TES, TIPS, y TBDMS.

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



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.

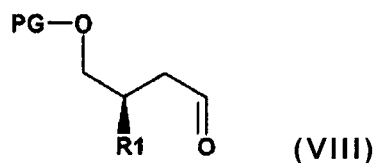
Las definiciones para R1 y PG, incluyendo las preferidas, son como se definen para los compuestos de la Fórmula (I), y como se

123

describen en lo anterior, respectivamente. Por consiguiente, R1 es de preferencia isopropilo. PG es de preferencia bencilo.

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

5 Fórmula (VIII):



10 en donde R1 es como se define para un compuesto de la Fórmula (I), 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), como se define anteriormente, para convertir la funcionalidad de nitro hasta una

15 funcionalidad de aldehído.

Las condiciones de reacción para la reacción de Nef están bien documentadas en la literatura, y se pueden adoptar las condiciones como se ilustran en los siguientes procedimientos de la literatura:

- a) P. Ceccherelli, y colaboradores, Synth. Commun. 28, 3054 (1998).
- 20 b) G. Kabalka, y colaboradores, Synth. Commun. 22, 2587 (1992).
- c) F. Urpi, y colaboradores, THL, 31, 7499 (1990).
- d) H. Chikashita y colaboradores, Synth. Commun., 17, 677
- 25 (1987).

124

e) R. Ballini, M. Petrini, Tetrahedron, 60, 1017 (2004),
revisión.

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



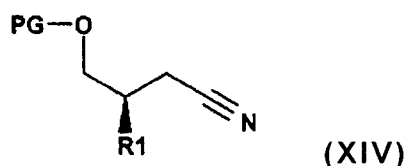
en donde R1 es como se define para un compuesto de la
Fórmula (I), y PG es un grupo protector de hidroxilo, o una sal del
mismo, es un valioso intermediario del proceso para la preparación
10 de los inhibidores de renina, tales como alisquireno, de una manera
eficiente. Por consiguiente, estos compuestos 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
15 describe en lo anterior, respectivamente. Por lo tanto, R1 es de
preferencia isopropilo. PG es de preferencia bencilo.

De una manera alternativa, el compuesto de la Fórmula (VIII)
se puede preparar mediante la utilización de un compuesto de
cloruro de la Fórmula (XIII), y la reacción con cianuro para formar el
20 nitrilo correspondiente de la Fórmula (XIV), y la reducción del nitrilo
para obtener el aldehído de la Fórmula (VIII).

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
25 compuesto de la Fórmula (XIV):

125



5 en donde R1 es como se define para un compuesto de la
Fórmula (I), y PG es como se define para un compuesto de la
Fórmula (VII), o una sal del mismo, comprendiendo este proceso
hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (XIII):



10

en donde R1 es como se define para un compuesto de la
Fórmula (I), y PG es como se define para un compuesto de la
Fórmula (VII), y X es un halógeno, o una sal del mismo, con una
fuente de CN⁻, para convertir la funcionalidad de cloruro hasta una
15 funcionalidad de nitrilo.

Los compuestos de la Fórmula (XIII) se pueden preparar
siguiendo los procedimientos como se dan a conocer, por ejemplo,
en *Helv. Chim. Acta*, 86, (8) 2848 (2003).

20 X es un halógeno, tal como cloro, bromo, o yodo, de
preferencia cloro.

La sustitución con un halógeno para un nitrilo es bien conocida
por una persona experta en la materia, y se describe, por ejemplo,
en *Organikum*, 20^a Edición, Wiley VCH, páginas 245-247, y en la
literatura citada en el mismo. La sustitución típicamente tiene lugar
25 en la presencia de una fuente de CN⁻, seleccionada a partir de

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.

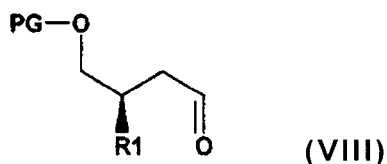
Las definiciones para R1 y PG, incluyendo las preferidas, son como se definen para los compuestos de la Fórmula (I), y como se describen en lo anterior, respectivamente. Por lo tanto, R1 es de

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

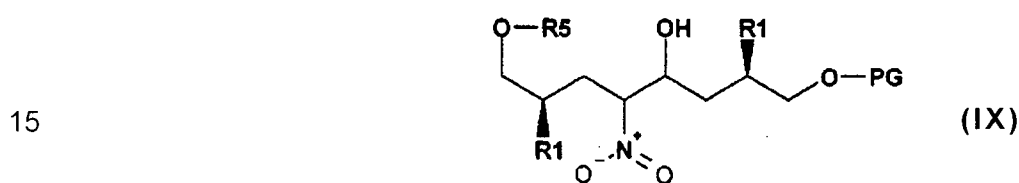
25 seleccionan de tal manera que se lleve la reacción hasta completarse

128

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

199

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), y el compuesto de nitro O-protégido 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 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.

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:

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

120

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.

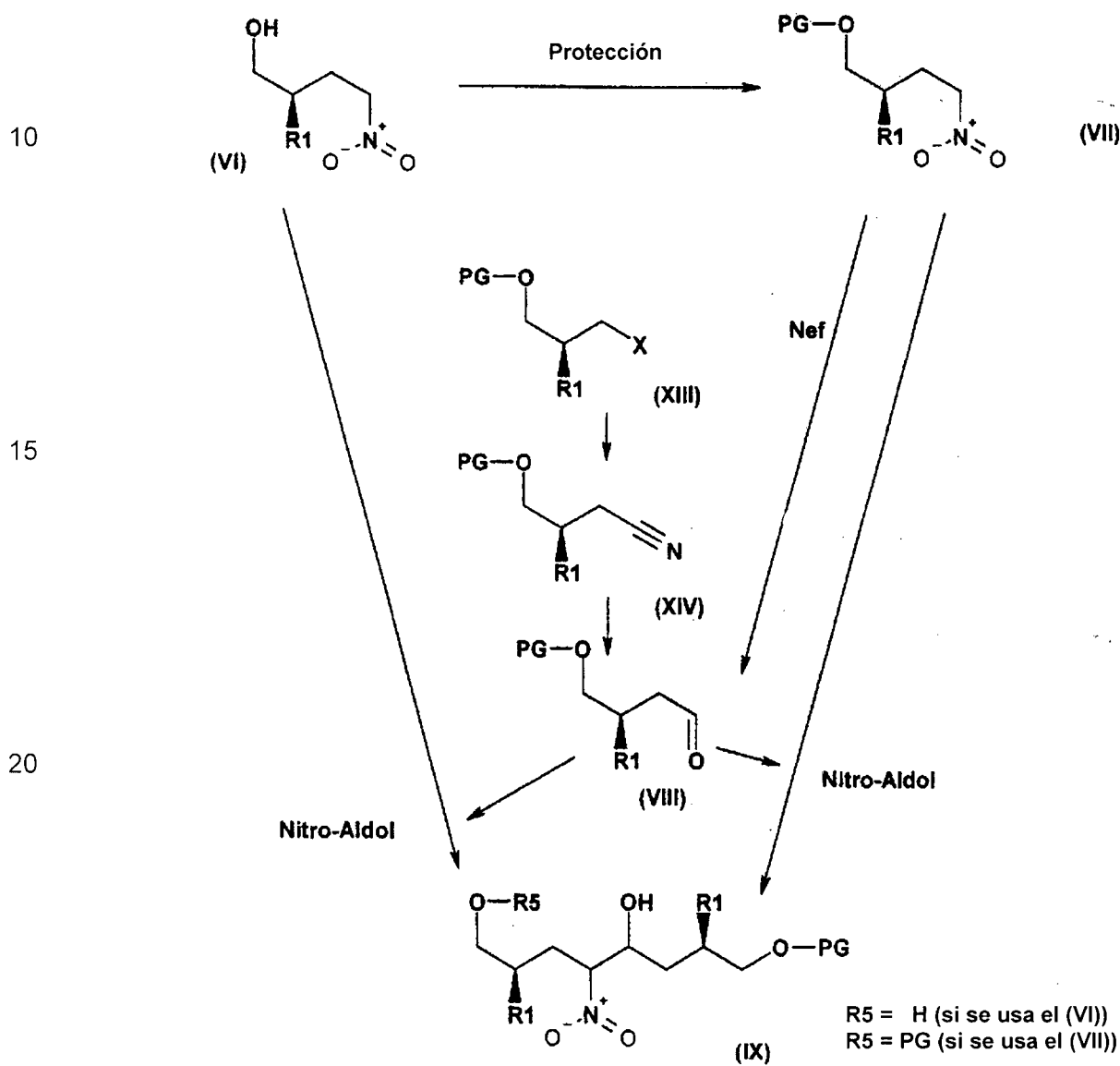
Para la reacción de nitro-aldol enantioselectiva y diaestereoselectiva de un compuesto de la Fórmula (VI) o (VII) con un compuesto de la Fórmula (VIII), se pueden utilizar diferentes catalizadores, ya sea organocatalizadores, o bien complejos de ligandos de metales quirales, por ejemplo, el sistema de 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.

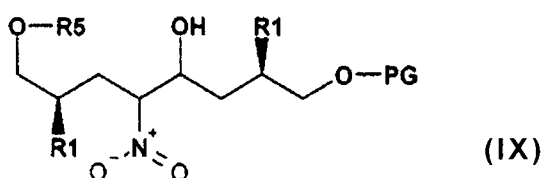
Las rutas para la reacción de nitro-aldol se pueden resumir en seguida en el Esquema 2:

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;

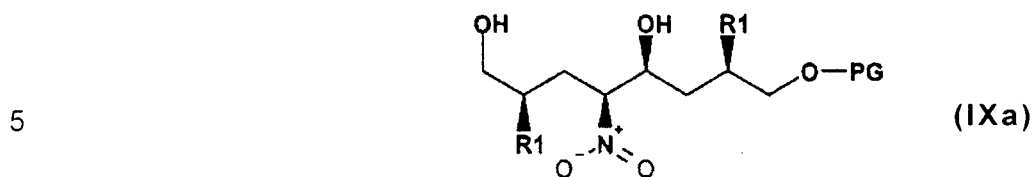
PG es un grupo protector de hidroxilo, y en donde ambos PG pueden ser iguales o diferentes;

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.

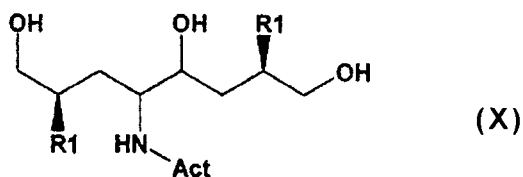
133

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):



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 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

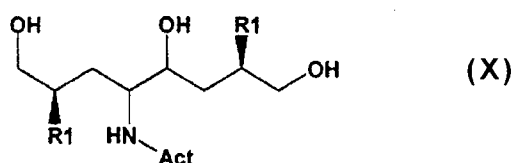
mismos.

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.

38

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

15

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, 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.

20

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

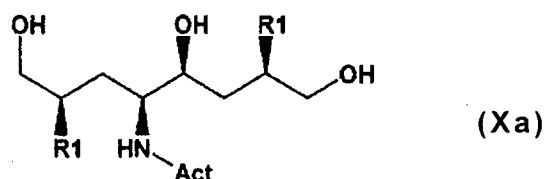
25

139

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

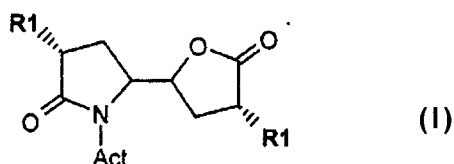
Los compuestos de la Fórmula (X) tienen de preferencia la estructura de la Fórmula (Xa):

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

MHO

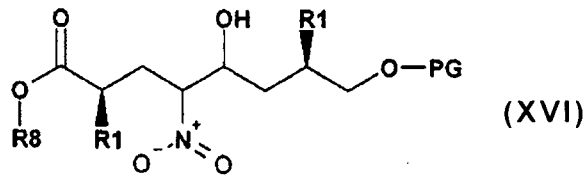
reactividad más baja del alcohol secundario. Esta reacción es bien conocida por una persona experta en la materia, y se describe, por ejemplo, en S. Ley, *Synthesis*, 639, (1994), y en K. H. Altmann, *Tet. Lett.*, 34, 7721 (1993). Los oxidantes adecuados son los oxidantes suaves que evitan la sobre-oxidación; 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.

nm1

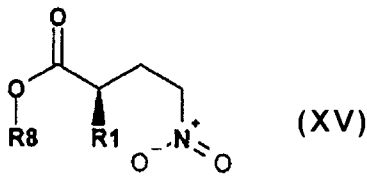
Por consiguiente, en una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, el proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XVI):

5



10 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



20 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.

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

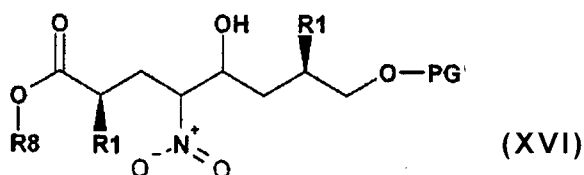
De una manera preferible, R8 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en particular metilo o etilo, específicamente metilo. R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo, en particular alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o hidrógeno, en particular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

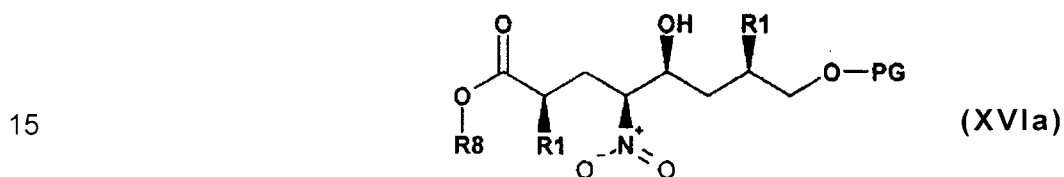
o una sal del mismo, es un valioso intermediario del proceso

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):

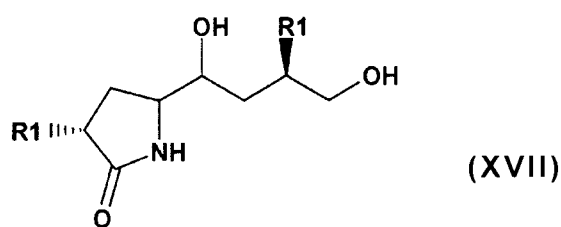


en donde las definiciones para R1, R8, y PG, incluyendo las preferidas, son como se definen en la presente. La estereoselectividad en la función de hidroxilo se puede controlar utilizando el catalizador apropiado, como se describe en las referencias de la literatura anteriores.

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

MM



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.

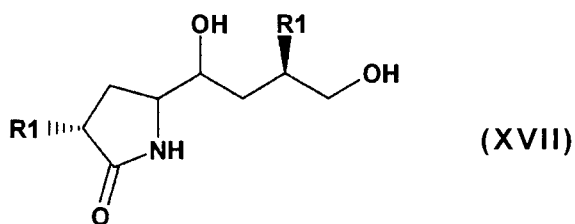
Después de la hidrogenación de la funcionalidad de nitro del compuesto de la Fórmula (XVI), se presenta el cierre del anillo para formar la lactama típicamente de una manera espontánea. Las condiciones de reacción para la hidrogenación son análogas a aquéllas proporcionadas para la preparación de los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

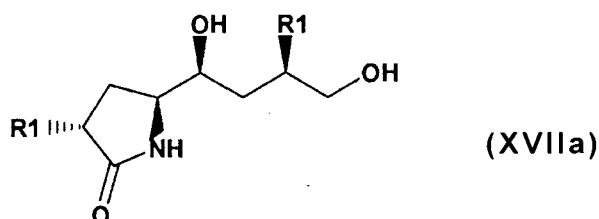
ambos R1 son iguales o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o bencilo;

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.

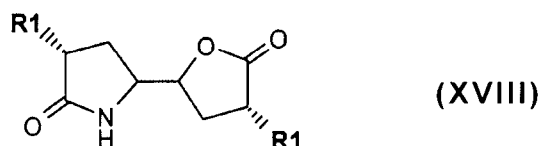
yb

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):



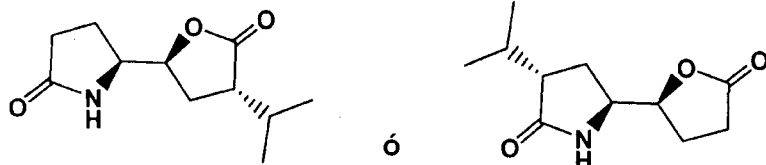
En una modalidad preferida adicional de la invención, esta síntesis comprende, como un paso adicional o como una síntesis individual, el proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (XVIII):



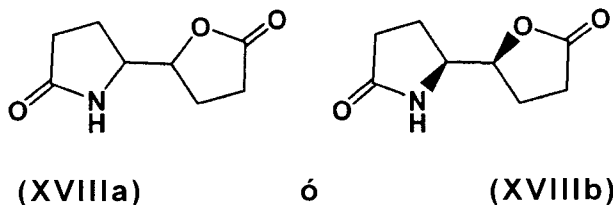
en donde R1 es como se define anteriormente, o una sal del mismo, comprendiendo este proceso la oxidación selectiva del alcohol primario del compuesto de la Fórmula (XVII), como se define anteriormente, para efectuar el cierre del anillo en la lactona-lactama.

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

148

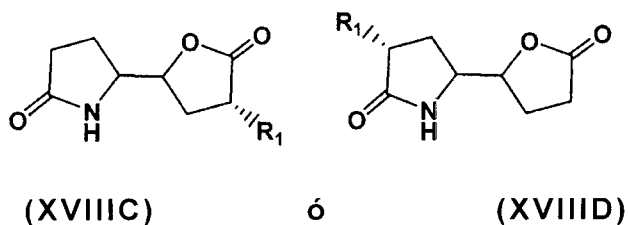


En una modalidad, los métodos para obtener un compuesto de lactama-lactona C-8 de la Fórmula (XVIII) proporcionan compuestos que tienen una de las siguientes estructuras:



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.

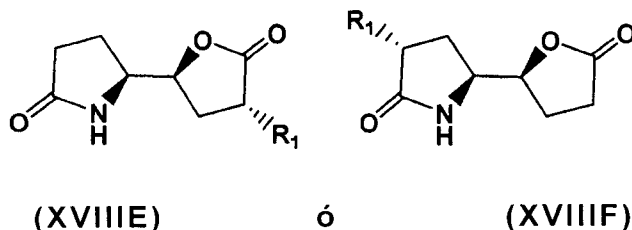
En otra modalidad, los métodos para obtener un compuesto de lactama-lactona C-8 de la Fórmula (XVIII), proporcionan compuestos que tienen una de las siguientes estructuras:



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.

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



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, forme un carbamato.

15 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

20

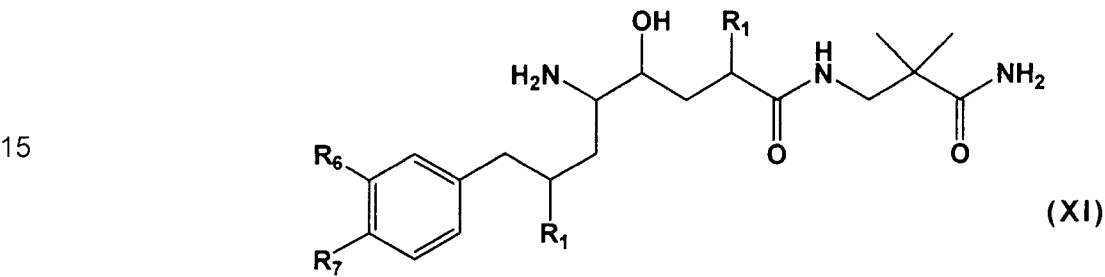
25 Publicación Internacional Número WO2007/045420, en particular en

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, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcóxido 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 alcóxido 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.

10 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
15 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
20 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.

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

sl

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 ejemplo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo,
15 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.

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

sb

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 alcanóilo inferior, tal
15 como acetilo; benzoílo; alcoxilo inferior-carbonilo, tal como terbutoxi-carbonilo (Boc), o fenil-alcoxilo 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-alcanoílo inferior-alqu-1-en-2-ilo inferior, y

15 alcoxilo inferior-carbonil-alqu-1-en-2-ilo inferior, dándose la mayor preferencia a isobutirilo, benzoílo, 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 pivaloílo. 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 pivaloílo. Otros grupos protectores de nitrógeno son pivaloílo, pirrolidinil-metilo, terbutoxi-carbonilo, grupos bencilo y sililo, en particular los grupos sililo de acuerdo con la Fórmula $SiR_7R_8R_9$, 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- CO_2R 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, alquenilo 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, alcanoílo 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, haloalquilo 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 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.

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 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 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 " $\diagup$ " sobre 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

164

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.

5 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
10 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
15 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.

20 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
25 donde se utilice el singular o el artículo indefinido ("un", "uno"), esto

16

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,

Vb2

"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 solvolisis, 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 alcanos 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-hidroxibenzotriazol.
	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.

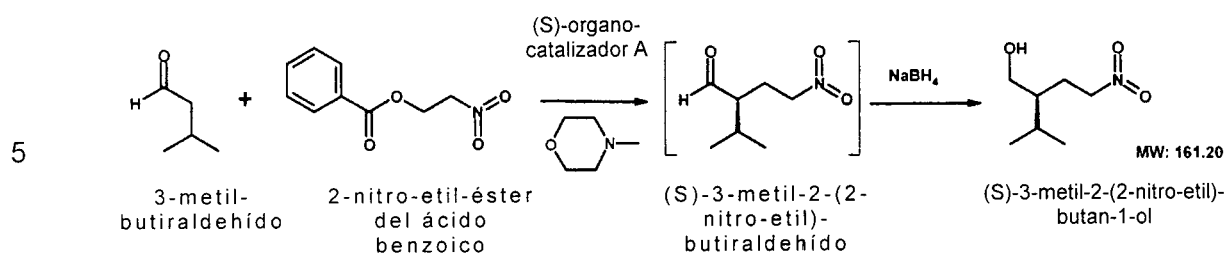
123

	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)-difeníl-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)-difeníl-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

173

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].

126

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).

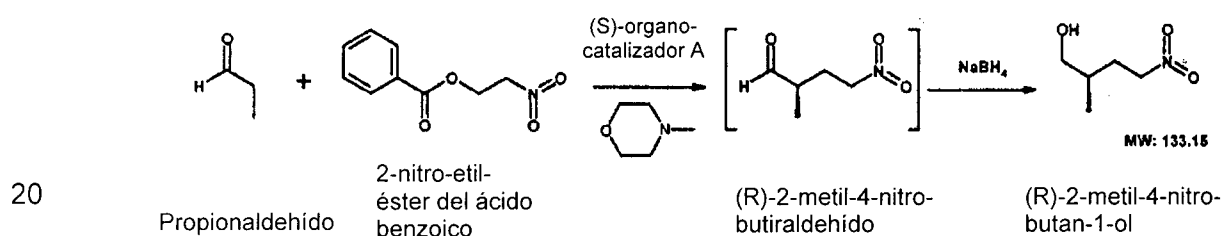
Ejemplo 1B: Adición de Michael organocatalítica de nitro-etileno generado "*in situ*" hasta isovaleraldehído, y reducción del aldehído resultante mediante NaBH₄ con el organocatalizador A2. (S)-difetil-prolinol-O-TBDMS-éter y un procesamiento diferente:

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)-difetil-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