



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2630118 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07C 247/12 (2006.01)
C07C 209/42 (2006.01)
C07C 233/48 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)
C07C 255/29 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.04.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.11.05
(86)	Europeisk søknadsnr	11811559.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.10.19
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.08.28
(30)	Prioritet	2010.10.19, IN, CH20103087 2011.07.13, IN, CH23952011
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	MYLAN LABORATORIES LIMITED, Plot No. 564/A/22, Road No. 92 Jubilee Hills Hyderabad, 500033 Andhra Pradesh, IN-India
(72)	Oppfinner	RAMA, Shankar, PLOT NO 564/A/22ROAD NO 92JUBILEE HILLS, HYDERABAD - 500033, IN-India VADALI, Lakshmana Rao, PLOT NO 564/A/22ROAD NO 92JUBILEE HILLS, HYDERABAD - 500033, IN-India PALLA, Vijay Kumar, PLOT NO 564/A/22ROAD NO 92JUBILEE HILLS, HYDERABAD - 500033, IN-India SAIDUGARI, Swamy, PLOT NO 564/A/22ROAD NO 92JUBILEE HILLS, HYDERABAD - 500033, IN-India MITTAPELLY, Nagaraju, PLOT NO 564/A/22ROAD NO 92JUBILEE HILLS, HYDERABAD - 500033, IN-India JALDU, Ravikanth, PLOT NO 564/A/22ROAD NO 92JUBILEE HILLS, HYDERABAD - 500033, IN-India VIJAYA, Krishna Ravi, PLOTNO 564/A/22ROAD NO 92JUBILEE HILLS, HYDERABAD - 500033, IN-India SESHADRI, Rao Manukonda, PLOT NO 564/A/22ROAD NO 92JUBILEE HILLS, HYDERABAD - 500033, IN-India DASARL, Srinivasa Rao, PLOT NO 564/A/22ROAD NO 92JUBILEE HILLS, HYDERABAD - 500033, IN-India SRINIVASA, Rao Potla, PLOT NO 564/A/22ROAD NO 92JUBILEE HILLS, HYDERABAD - 500033, IN-India DANDALA, Ramesh, PLOT NO 564/A/22ROAD NO 92JUBILEE HILLS, HYDERABAD - 500033, IN-India
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Syntese av aliskiren
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2011/148392 , US-A1- 2003 149 303 SANDHAM D A ET AL: "A convergent synthesis of the renin inhibitor CGP60536B", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 51, 16 December 2000 (2000-12-16), pages 10091- 10094, XP004225223, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(00)01760-3

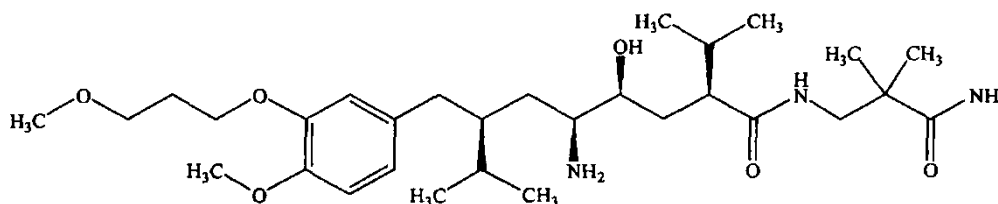
SYNTESE AV ALISKIREN

Beskrivelse

[0001] Den gjeldende oppfinnelsen gjelder klargjøring av reninhemmeren Aliskiren eller dets derivativer, og dets farmasøytisk akseptable salter.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

[0002] Aliskiren, (2S, 4S, 5S, 7S)-N-(2-karbamoyl-2-metylpropyl)-5-amino-4-hydroksy-2,7-diisopropyl-8-[4-metoksy-3-(3-metoksypropoksy)fenyl] octanamid som har Formel-I, et nytt blodtrykksnedsettende middel som har blitt utviklet. forstyrrer renin-angiotensinsystemet ved begynnelsen av angiotensin II biosyntese.



Formel-I

[0003] Aliskiren er markedsført av Novartis som TEKTURNA® i form av dets hemifumarat-salt i en daglig formulering. Nylig var også Aliskiren formulert som kombinasjon med andre API.

[0004] Amerikansk pat. nr. 5,559,111 fremlegger Aliskiren og relaterte forbindelser med de forskjellige tilnærmelsene for syntese av Aliskiren.

[0005] Videre hevder US 7132569, US 7009078, US 6730798 og US 6800769 nye intermediater brukt i klargjøringen av Aliskiren og prosessen for klargjøring av Aliskiren, som er innlemmet her for referanse.

[0006] Da forbindelsen omfatter 4 chirale karbonatomer, er syntesen av enantiomerisk rene forbindelser meget krevende. Derfor er nye måter for syntese nødvendig for klargjøring av Aliskiren.

[0007] Den gjeldende oppfinnelsen gir nye intermediærer brukt i klargjøring av Aliskiren og prosessen for klargjøring av Aliskiren.

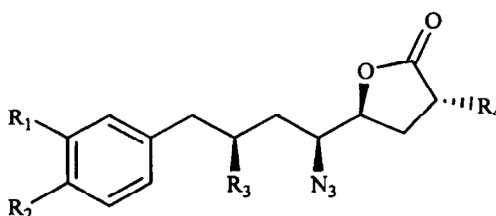
FORMÅL OG OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0008] Hovedformålet med den gjeldende oppfinnelsen er å forsyne en ny prosess for klargjøring av Aliskiren, (2S,4S,5S,7S)-N-(2-karbamoyl-2-metylpropyl)-5-amino-4-hydroksy-2,7-diisopropyl-8-[4-metoksy-3-(3-metoksypropoksy)fenyl] octanamid eller dets farmasøytiske akseptable salter.

[0009] Et annet mål for den gjeldende oppfinnelsen er å forsyne en ny intermediære forbindelse av Formel -III brukt i klargjøringen av Aliskiren.

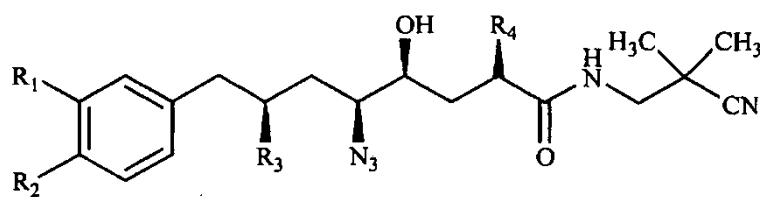
[0010] I et aspekt av den gjeldende oppfinnelsen består den nye prosessen for klargjøring av reninhemmer for Formel-Ia som inkluderer trinnene for å:

a) reaksjonsforbindelse for Formel-II, som er en cyano-forbindelse 3-Amino-2,2-dimetyl-propionitril



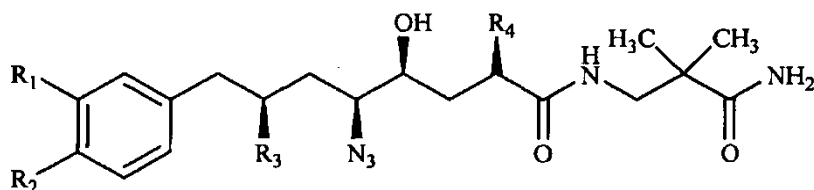
Formel-II

hvor R_1 og R_2 er uavhengig av hverandre H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 halogen alkyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyl, eller C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyloksy, R_3 is C_1 - C_6 alkyl, R_4 is C_1 - C_6 alkyl, for å danne en forbindelse med Formel-III,



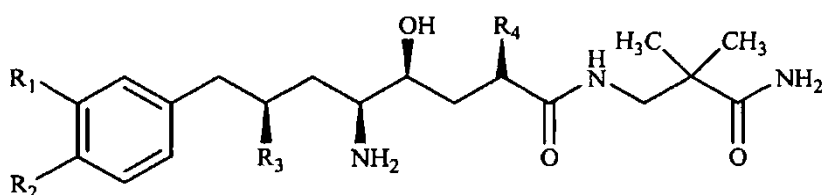
Formel-III

b) konvertere en cyano-gruppe for forbindelse Formel-III til en amidegruppe for å gi forbindelse med Formel-IV



Formel-IV

c) redusering av asidegruppe for forbindelsen med Formel-IV for å danne aminegruppen og isolere forbindelsen med Formel-Ia og



Formel-Ia

d) alternativt konvertere forbindelser med Formel-Ia til farmasøytiske akseptable salter.

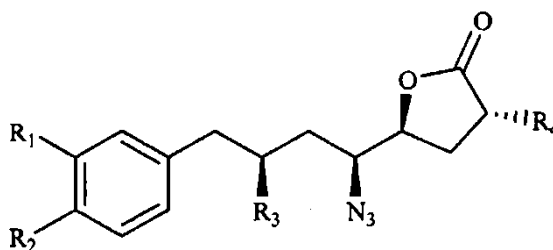
DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0011] Den gjeldende oppfinnelsen gjelder klargjøring av reninhemmeren Aliskiren eller dets farmasøytisk akseptable salter.

[0012] Den gjeldende oppfinnelsen er videre relatert til nye intermediærer brukt i klargjøringen av Aliskiren eller dets farmasøytiske akseptable salter.

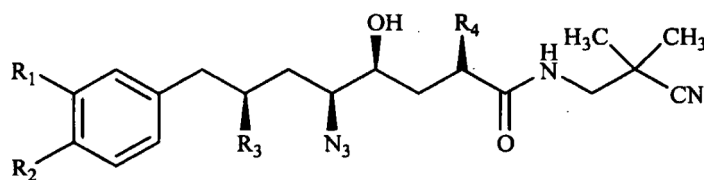
[0013] Hovedaspektet er den gjeldende oppfinnelsen gir en ny prosess for klargjøring av reninhemmeren for forbindelsen for Formel-Ia og består av det følgende:

a) reaksjonsforbindelse for Formel-II, som er en cyano-forbindelse 3-Amino-2,2-dimetyl-propionitril



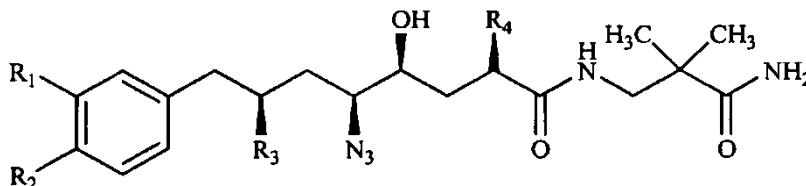
Formel-II

hvor R_1 og R_2 er uavhengig av hverandre H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 halogen alkyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyl, eller C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyloksy, R_3 er C_1 - C_6 alkyl, R_4 er C_1 - C_6 alkyl, for å danne en forbindelse med Formel-III,



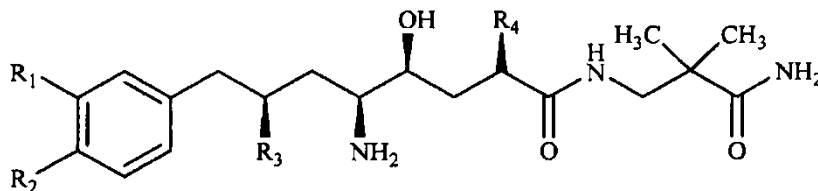
Formel-III

b) konvertere en cyano-gruppe for forbindelse Formel-III til en amidegruppe for å gi forbindelse med Formel-IV;



Formel-IV

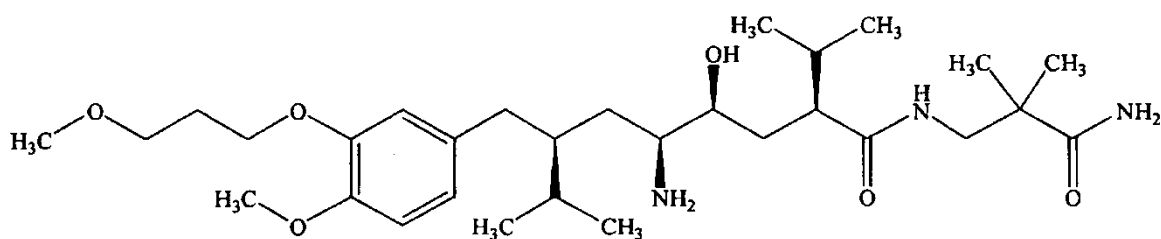
c) redusering av asidegruppe for forbindelsen med Formel-IV for å danne aminegruppen og isolere forbindelsen med Formel-Ia: og



Formel-Ia

d) alternativt konvertere forbindelser med Formel-Ia til farmasøytiske akseptable salter.

[0014] I en utføring er den ervervede reninhemmerens forbindelse Aliskiren for Formel I, hvori R_1 er $O(CH_2)_3OCH_3$, R_2 er OCH_3 , R_3 og R_4 er isopropyl grupper.



Formel-I

[0015] I litteraturen har Aliskiren blitt klargjort ved aminolyse for lakton intermediær med et amin etterfulgt av reduksjonen for å få 5,4-amino alkohol halvparten. Aminolysen av lakton har blitt utført med 3-amino-2,2-dimetylpropionamid. Det har blitt offentliggjort i litteraturen at denne aminolysereaksjonen er best utført i varme uten at et løsningsmiddel brukes for mye 3-amino-2,2-dimetylpropionamid. Det har blitt foreslått at denne aminolyse-reaksjonen kan kun fullføres om amiden brukte 5 mol tilsvarende med hensyn til lakton. Det har også blitt beskrevet at aminolysen kan fullføres på godt tid om reaksjonsarmen er forlatt nede på 4 føtter ved en temperatur på 90-100°C. Det er beskrevet i litteraturen at denne aminolysereaksjonen er en reversibel handling og at handlingslibrium kun kan veksles til høyre om en større mengde med amine er brukt. Derfor, det å ha en industrielt/kommersielt levedyktig prosess for produksjon av Aliskiren er viktig for å få en reaksjonstilstand hvor denne aminolysen kan utføres på en rimelig tid til en forholdsvis lavere temperatur sammen med en meget enkel gjenopprettelsesprosess for ukjedete 3-amino-2,2-dimet-

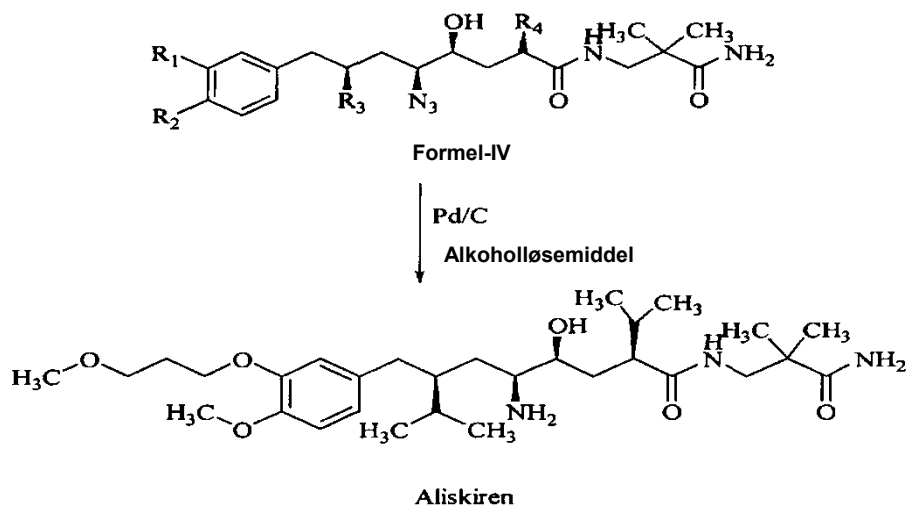
ylpropionamid. 3-amino-2,2-dimetyl-propionitril er en væske ved romtemperatur i motsetning til 3-amino

2,2-dimetylpropionamid som er et faststoff som bruker 3-amino-2,2-dimetyl-propionitril for aminolysereaksjonen i ren tilstand for å gi en enhetlig homogen reaksjonsmasse som forårsaker en effektiv blanding av de to reaksjonsdeltakerne og således, en bedre, hurtigere reaksjon. Også, siden 3-amino-2,2-dimetyl-propionitril er en væske har det en lavere oppløselighet i vann sammenlignet med 3-amino-2,2-dimetylpropionamid, dets gjenoppretting etter reaksjon danner reaksjonssystemet med syrebasebehandling og er mye enklere og mer effektiv. Dette resulterer i nesten kvantitativ gjenoppretting av ureagert/ubrukt 3-amino-2,2-dimetyl-propionitril. Videre har 3-amino-2,2-dimetyl-propionitril et lavere kokepunkt og er enklere å rense ved destillering enten under dets klargjøring/gjenoppretting.

[0016] Følgelig er Formel-III klargjort ved reaksjonen av forbindelse av Formel-II med 3-Amino-2,2-dimetyl-propionitril alternativt i tilstedeværelse av en base. Basen brukt i dette trinnet kan være organisk eller uorganisk base, fortrinnsvis organisk base slik som Trietylamin, diisopropyletylamin, etc., og helst Trietylamin.

[0017] I nok en utforming er cyano-gruppen for forbindelse Formel-III konvertert til en amidegruppe i tilstedeværelse av en base og et oksyderingsstoff slik som hydrogenperoksid. Basen brukt her kan være organisk eller uorganisk base, helst uorganisk base slik som alkalisk jordmetall hydroksider, karbonater, bikarbonater etc., og helst natriumhydroksid.

[0018] Amideforbindelsen for Formel-IV er konvertert til Aliskiren for forbindelsen til Formel-I ved å redusere forbindelsen for Formel-IV. Prosessen består av å redusere azidgruppen for forbindelsen av Formel-IV i tilstedeværelsen av alkoholiske løsningsmidler og isolere Aliskiren eller dets farmasøytiske akseptable salter.



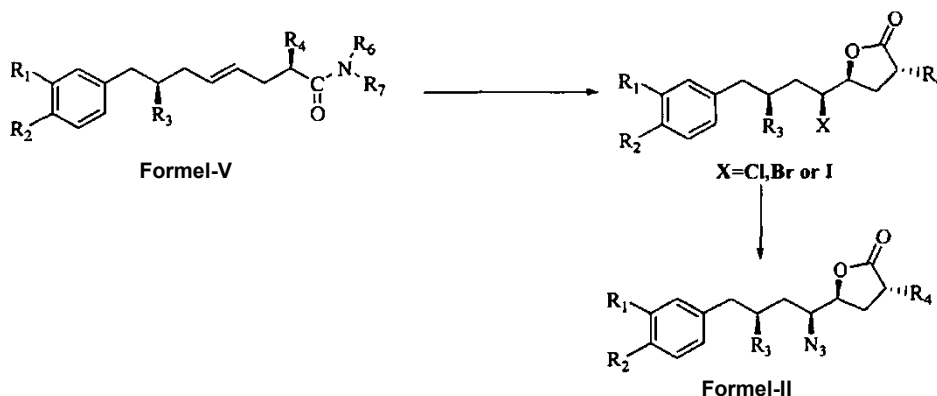
[0019] I en utforming er reduksjonen av forbindelsen med Formel-IV utført i tilstedeværelsen av en Palladium-katalysator.

[0020] I nok en utforming er de alkoholiske løsningsmidlene brukt i reduksjonen av azid-intermediatet valgt fra etanol, metanol og isopropanol, helst metanol og etanol.

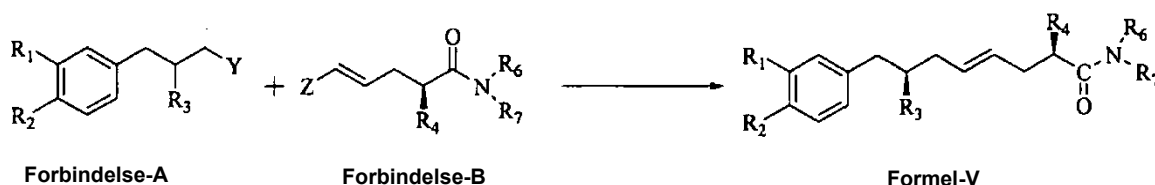
[0021] Prosessene tidligere i teknikken involverer bruk av tert-butyl metyl eter som et løsningsmiddel i reduksjonen av azid-intermediatet. Produksjonen oppnådd ved denne prosessen er lav.

[0022] I en utforming er lakton-forbindelsen for Formel-II klargjort ved en konvensjonell metode i teknikken, for eksempel lagt frem i US 7009078.

[0023] Forbindelsen for Formel-II er alternativt klargjort ved syklisering og azidasjon av forbindelsen med Formel-V. Prosessen for klargjøringen av forbindelsen med Formel-II med forbindelsen for Formel-V er skjematisk vist nedenfor.



[0024] Forbindelsen for Formel-V, hvori R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er definert ovenfor, R_6 is C_1 - C_6 alkyl, R_7 er C_1 - C_6 alkyl eller C_1 - C_6 alkoksi, inkludert preferansene, Y er Cl, Br eller I, og Z er Cl, Br eller I er klargjort ved kondensering av forbindelsen for Formel-A med forbindelsen for Formel-B i tilstedeværelsen av et alkalisk metall eller alkalisk jordmetall, hvori forbedringen er utgjort etter fullføring av reaksjonen av den dannede forbindelsen for Formel-V som er renset ved fraksjonert destillering.



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 er definert ovenfor, R_6 is C_1 - C_6 alkyl, R_7 er C_1 - C_6 alkyl eller C_1 - C_6 alkoksi, inkludert preferanser, Y er Cl, Br eller I, og Z er Cl, Br eller I.

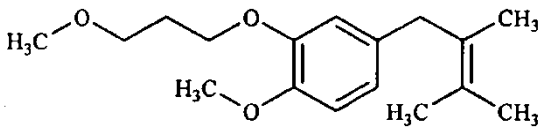
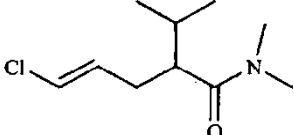
[0025] Tidligere teknikk US 7132569 fremlegger at forbindelsen for Formel-V er renset ved bruk av flashkromatografi, som ikke er passende på en kommersiell skala. Den gjeldende oppfinnelsen forsyner en rensing av forbindelsen for formel V ved bruk av fraksjonert destillering.

[0026] Kondenseringen av forbindelsen med Formel-A og forbindelsen Formel-B finner sted i tilstedeværelsen av et alkalisk stoff eller alkalisk jordmetall slik som magnesium. Koplingen av Grignard-reagenser med forbindelsen for formel B i et eter slik som, for eksempel, tetrahydrofuran, metyl tetrahydrofuran eller dioksan som løsningsmidler i tilstedeværelse av katalytiske mengder for et oppløselig metallkompleks, for eksempel et jernkompleks slik som jern acetonyl acetat, og i tilstedeværelse av mer enn ekvimolekylære mengder for et løsningsstabiliserende metallkompleks, for eksempel N-metylpyrrolidon. Det er hensiktsmessig å utføre reaksjonen slik at en forbindelse for formel-A innledningsvis er konvertert til en Grignard-forbindelse (for eksempel med magnesium) og deretter tilsette en løsning med en forbindelsen for formel-B, metallkompleks og N-metylpyrrolidon, eller omvendt.

[0027] I henhold til den gjeldende oppfinnelsen er fraksjon-I, som inneholder lave kokeenheter destillert ved et bad/massetemperatur på 90°C til 150°C , (damptemperatur 40°C til 130°C), helst ved en temperatur på 110°C til 130°C , (damptemperatur 60°C til 110°C). Fraksjon-II, som inneholder startmateriale A2, Metyl-urenheter og hydroksyl-urenheter er destillert ut ved et bad/massetemperatur på 170°C til 260°C , (damptemperatur 120°C til 180°C), helst ved en temperatur på 200°C til 240°C , (damptemperatur 140°C til 160°C) for å gi forbindelsen for Formel-V. Renheten for forbindelsen økes fra 70 til over 90% etter destillering; helst er den over 95%. Denne renheten vil øke renheten for Aliskiren.

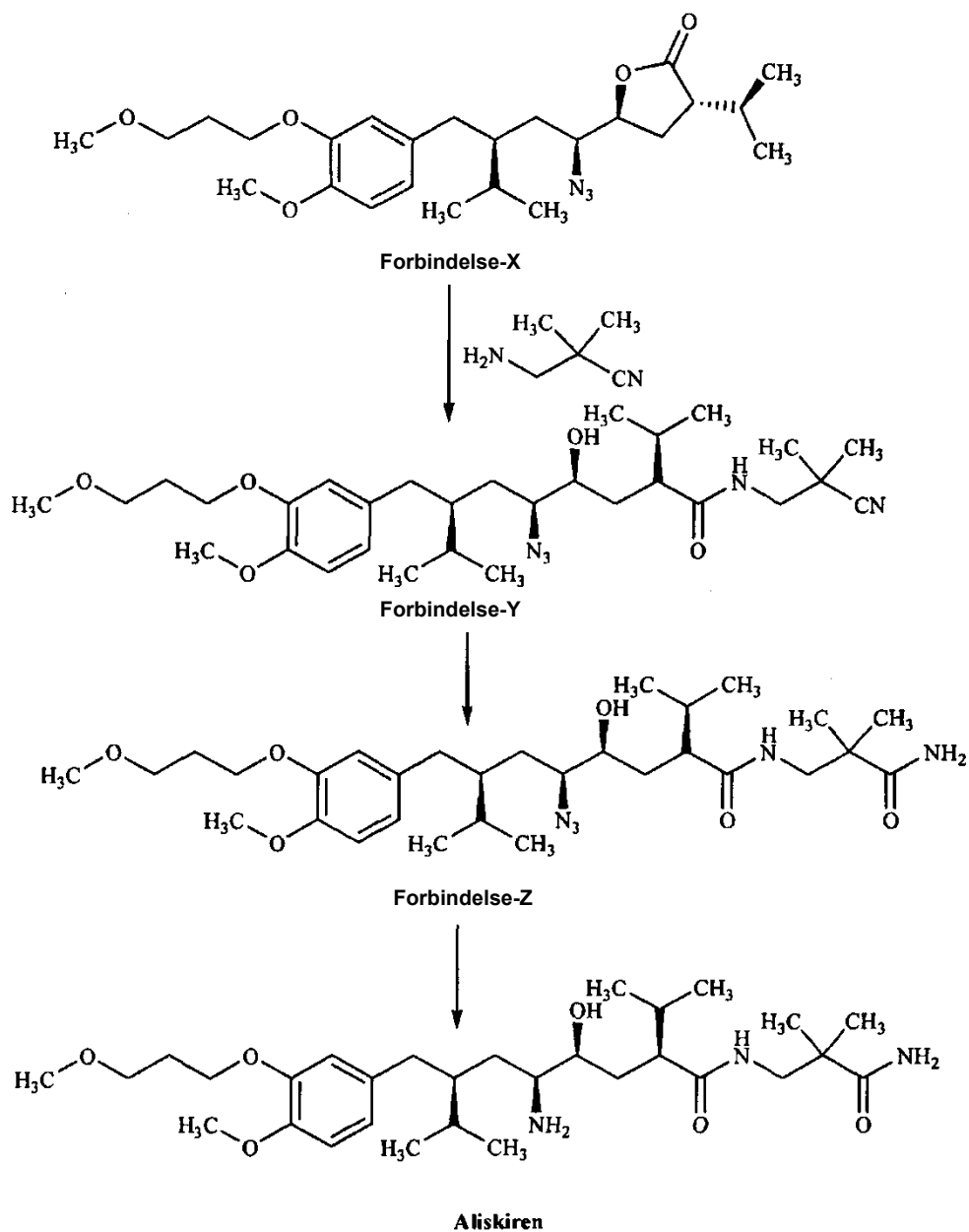
Hydroksy-urenheter	
Metyl-urenheter	

(fortsatt)

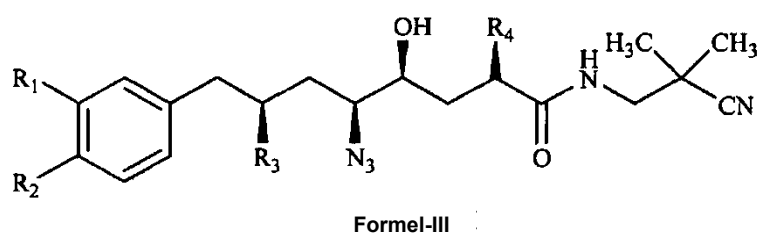
Urenhet A1	
Startmateriale A2	

[0028] Forbindelsene for Formel-A og Formel-B er klargjort som per konvensjonelle metoder, for eksempel prosesser fremlagt i US 5559111 og US 7009078.

[0029] Prosess for klargjøring av Aliskiren ifølge den gjeldende oppfinnelsen er oppsummert i skjema-I.

**Scheme-I**

[0030] I et annet aspekt gir den gjeldende oppfinnelsen en ny intermediær forbindelse for Formel-III



hvor R_1 and R_2 er uavhengig av hverandre H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 halogen alkyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyl, eller C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyloksy, R_3 er C_1 - C_6 alkyl, og R_4 er C_1 - C_6 alkyl.

[0031] I en utføring er forbindelsen for Formel-III konvertert til Aliskiren eller dets farmasøytiske akseptable

salter deriv.

[0032] De følgende eksemplene er forsynt for å illustrere prosessen for den gjeldende oppfinnelsen. De er imidlertid ikke ment å begrense omfanget for den gjeldende oppfinnelsen på noen måte og flere varianter av disse eksemplene vil være åpenbare for en fagperson.

Eksperimentell prosedyre:

Eksempel-1

Syntese av 3-Amino-2,2-dimetyl-propionitril:

[0033] En blanding av 3-amino-2,2-dimetylpropionamid (2,0 g) og tionylklorid (3,0 g) i 15 ml etylenediklorid var kokt ved 75-80° C i en periode på 5 timer. Reaksjonsblandingen var konsentrert for å fjerne overflødig tionylklorid og restene var fortynnet med diklorometan og vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning. Diklorometan-løsningen var videre vasket med saltopløsning og konsentrert for å få 3-Amino-2,2-dimetyl-propionitril som en olje.

Eksempel-2

Syntese av 3-Amino-2,2-dimetyl-propionitril:

[0034] En blanding av 3-amino-2,2-dimetylpropionamid (10 g) og POCl₃ (40 g) i 50ml toluen var opprettholdt ved 90-95° C i en periode på 12-16 timer. Reaksjonsblandingen var konsentrert for å fjerne overflødig POCl₃. Reaksjonsmassen var avkjølt til 10-15° C og fortynnet med vann. pH for reaksjonsmassen var justert 14 med 30% vannholdig natriumhydroksid løsning. Det vannholdige laget var utskilt med diklorometan (2x50 mL). Kombinert diklorometan-lag var vasket med saltløsning (20 mL) og konsentrert for å få 3-Amino-2,2-dimetyl-propionitril (7g) som en olje.

Eksempel-3

Prosess for klargjøring av forbindelsen for Formel-V (hvor R₁= OCH₂OCH₂CH₃, R₂=OCH₃, R₃, R₄ = -CH(CH₃)₂, og R₆, R₇=Me).

[0035] En blanding av magnesium pulver (15,5 g) og 2-metyltetrahydrofuran (175 ml) var oppvarmet til 60 °C og 1,2-dibrometan (1 ml) var tilsatt over en periode på 2 minutter. En løsning med 2-{4-metoksy-3-(3-metoksypropoksy)]-fenylnetyl-3-metyl-1-klorbutan (50 g), 1,2-dibrometan (5,6 ml) og 2-metyltetrahydrofuran (500 ml) var tilsatt dråpevis over en periode på 15 minutter ved 60-65 °C. Reaksjonsblandingen var rørt under reflux og avkjølt til romtemperatur. Deretter var en løsning med 5-kloro-2-isopropyl-n,n-dimetyl-pent-4-enamid-(2S,4E) (27,5 g), N-metylpyrrolidon (0,30 g) og jern (III) acetyl acetonat (1,2 g) i 2-metyltetrahydrofuran (300 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen var rørt videre i 15 minutter ved 10 °C og avkjølt med fortynnet hydroklorosyre. Reaksjonsblandingen var ekstrahert med etyl acetat og de organiske fasene var vasket med vann og mettet vannholdig natriumkloridløsning. De kombinerte organiske fasene var tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Produktet renses ved fraksjonert destillering 0,1-3 mbar ved 250°C. De ureagerte startmaterialene sammen med prosessens biprodukter er fjernet ved 200°C under redusert trykk som etterlater rent produkt. (~57g, 80% produksjon).

Eksempel-4

Prosess for klargjøring av forbindelsen for Formel-V (hvor R₁= OCH₂OCH₂CH₃, R₂=OCH₃, R₃, R₄= -CH(CH₃)₂, og R₆, R₇=Me).

[0036] En blanding av magnesiumpulver(15,5 g) og tetrahydrofuran (175 ml) var oppvarmet til reflux og 1,2-dibrometan (1 ml) var tilsatt over en periode på 2 minutter. En løsning med 2-{4-metoksy-3-(3-metoksypropoksy)]-fenylnetyl-3-metyl-1-klorbutan (50 g), 1,2-dibrometan (5,6 ml) og Tetrahydrofuran (500 ml) var tilsatt dråpevis over en periode på 15 minutter ved 60-65 °C. Reaksjonsblandingen var rørt under reflux og avkjølt til romtemperatur. Deretter var det tilsatt en løsning med 5-kloro-2-isopropyl-n,n-dimetyl-pent-4-enamid-(2S,4E) (27,5 g), N-metylpyrrolidon (0,30 g) og jern (III) acetyl acetonat (1,2 g) i tetrahydrofuran (300 ml). Reaksjonsblandingen var rørt videre i 15 minutter ved 10 °C og avkjølt med fortynnet hydroklorosyre. Reaksjonsblandingen var ekstrahert med diiso-propyleter og de organiske fasene var vasket med vann og mettet vannholdig natriumkloridløsning. De kombinerte organiske fasene var tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Produkt renses ved fraksjonert

destillering (0,1-3 mbar) ved 250°C. De ureagerte startmaterialene sammen med prosessens biprodukter er fjernet ved 200°C under redusert trykk som etterlater rent produkt. (~57g, 80% produksjon).

Eksempel-5

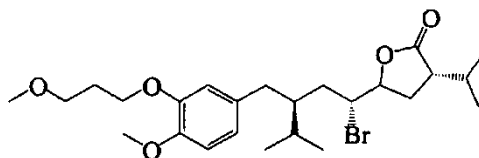
Prosess for klargjøring av forbindelsen for Formel--V (hvor $R_1 = \text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{OCH}_3$, R_3 , $R_4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, og R_6 , $R_7 = \text{Me}$).

[0037] En blanding av magnesiumpulver (8,4 g) og tetrahydrofuran (75 ml) var oppvarmet til 60-65°C og jod (100mg) var tilsatt. En løsning med 2-[4-metoksy-3-(3-metoksypropoksy)]-fenylmetyl-3-metyl-1-klorbutan (40 g), 1,2-di- brometan (1,2g) og tetrahydrofuran (200 ml) var tilsatt dråpevis over en periode på 15-30 minutter ved 60-65 °C. Reaksjonsblandingen var rørt under refluks og avkjølt til romtemperatur. Deretter var en løsning med 5- klor-2-isopropyl-n,n-dimetylpen-4-enamid-(2S,4E) (25,4 g), N-metylpyrrolidon (0,36 g) og jern (III) acetyl acetonat (0,54 g) tilsatt i tetrahydrofuran (300 ml) ved 0°C. Reaksjonsblandingen var rørt videre i 15 minutter ved 10 °C og avkjølt med fortynnet hydroklorisyre. Reaksjonsblandingen var ekstrahert med diisopropyleter og de organiske fasene vasket med vann og mettet vannholdig natriumkloridløsning. De kombinerte organiske fasene var tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Produktet renses ved fraksjonert destillering (0,1-3 mbar) ved 250°C. De ureagerte startmaterialene sammen med prosessens biprodukter er fjernet ved 200°C under redusert trykk som etterlater rent produkt. (~46g, 80% produksjon).

Eksempel-6

Klargjøring av Brom-lakton-forbindelse

[0038]

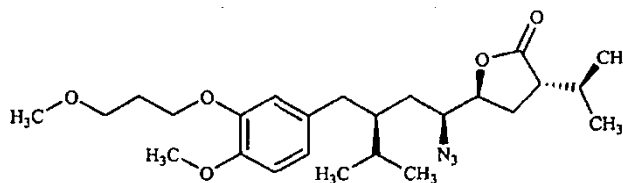


[0039] Forbindelse for Formel-V (15 gm), ervervet fra eksempel-2 og THF (165 ml) var tatt i en RB flaske ved 30°C. Til denne reaksjonsblandingen var DM vann (1,68 ml) tilsatt og rørt. Reaksjonsmassen var avkjølt og til denne var orto-fosforsyre (2,3 ml) og N-brom succinamid (6,6 gm) tilsatt gruppevis og vekslende hvert 3 minutt og temperaturen var opprettholdt ved 5°C i 1-2 timer. Etter fullføring av reaksjonen, var reaksjonsmassen avkjølt med natrium hydrogensulfitt og reaksjonsmassen var ekstrahert med isopropyleter (225 ml). Det organiske laget var vasket med 1N HCl (150 ml) etterfulgt av vann. Det organiske laget var vasket med mettet natrium bikarbonatløsning og saltløsning. Det organiske laget var tørket med natriumsulfat og løsningsmiddelet var destillert ut fullstendig under vakuum. De gjenværende restene var krystallisert i en blanding med 1:2 IPE/n-heksan. Forbindelsen var filtrert og vasket med forhåndsavkjølt 1:2 IPE/n-heksan. Den våte forbindelsen var tørket for å gi brom-lakton-forbindelsen.

Eksempel-7

Prosess for klargjøring av azidforbindelse-X

[0040]

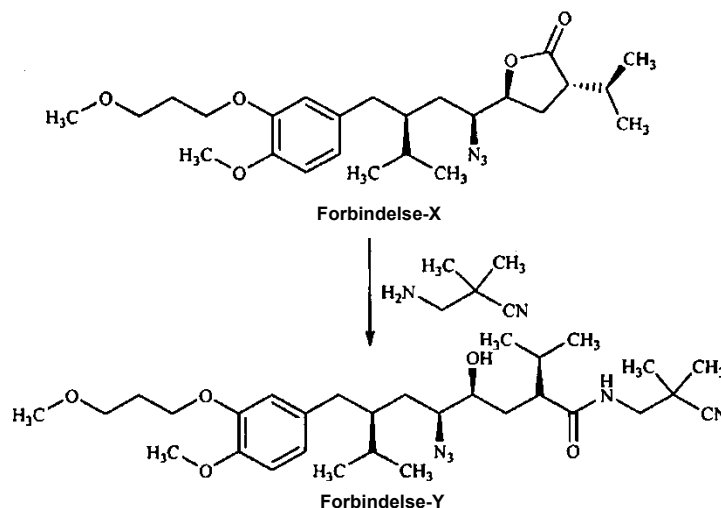


Forbindelse-X

[0041] Toluen (150 ml) og brom-lakton-forbindelse (4,28 gm) ervervet fra eksempel-3 var tatt i en flaske og natriumazid (5,2 gm) var tilsatt. Til dette var DM vann (10 ml) og Aiquat-336 (1.0 gm) tilsatt og reaksjonsmassen var opprettholdt ved 75-80°C i 48 timer. Til dette var DM vann (50 ml) tilsatt. Lagene var separert og reaksjonsmassen var ekstrahert med toluen (100 ml). De organiske lagene var kombinert og vasket med DM vann (50 ml). Organiske lag var tørket med natriumsulfat og løsningsmiddelet var destillert ut fullstendig under vakuum. De oppnådde restene var krystallisert i en blanding med 1:2 IPE/n-heksan. Forbindelsen var filtrert og vasket med forhåndsavkjølt 1:2 IPE/n-heksan. Den våte forbindelsen var tørket for å gi azidforbindelse-X.

Eksempel-8

[0042] Syntese av forbindelse-Y:



[0043] En blanding av forbindelse-X (12,0 g), 3-Amino-2,2-dimetyl-propionitril (4,2 g), 45 mg 2-hydroksypyridin i 12 ml trietylamin var rørt i omtrent 30 timer ved 80-90°C. Utviklingen av reaksjonen var overvåket ved HPLC analyse. Etter fullføring av reaksjonen var den konsentrert til restkonsentrasjon, og restkonsentrasjonen var oppløst i diisopropyl eter og rørt med vannholdig NaOH for å fjerne forbindelse X. Lagene var separert og diisopropyl eter ekstrakten var konsentrert for å gi restkonsentrasjon (13,0g).

Eksempel-9

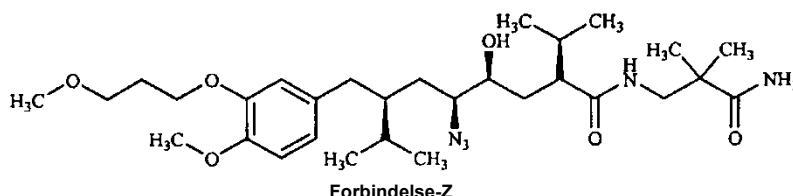
Syntese av forbindelse-Y:

[0044] En blanding av forbindelse-X (12,0 g), 3-Amino-2,2-dimetyl-propionitril (4,2 g), 3,7g 2-hydroksypyridin i 12 ml trietylamin var rørt i omtrent 30 timer ved 80-90°C. Utviklingen av reaksjonen var overvåket ved HPLC analyse. Etter fullføring av reaksjonen var den konsentrert til restkonsentrasjon, og restkonsentrasjonen var oppløst i diisopropyl eter og rørt med vannholdig NaOH for å fjerne forbindelse X. Lagene var separert og diisopropyl eter ekstrakten var konsentrert for å gi restkonsentrasjon (12,0g).

Eksempel-10

Syntese av forbindelse-Y:

[0045] En blanding av forbindelse-X (12,0 g), 3-Amino-2,2-dimetyl-propionitril (4,2 g), 3,7g 2-hydroksypyridin i 12ml trietylamin var rørt i omtrent 36 timer ved 60-65°C. Utviklingen av reaksjonen var overvåket ved HPLC analyse. Etter fullføring av reaksjonen var den konsentrert til restkonsentrasjon, og restkonsentrasjonen var oppløst i diisopropyl eter og rørt med vannholdig NaOH for å fjerne forbindelse X. Lagene var separert og diisopropyl eter ekstrakten var konsentrert for å gi restkonsentrasjon (12,5g).

Eksempel-11Syntese av forbindelse-Z:**[0046]**

[0047] Til en løsning med forbindelse-Y (13g, ervervet i eksempel 2) var oppløst i vannholdig NaOH (5g oppløst i 45 ml med DM vann), 35% Hydrogenperoksid (20 ml) var tilsatt ved romtemperatur og rørt ved 30°- 40 °C i 2-4 timer. Utviklingen av reaksjonen var overvåket ved HPLC analyse. Etter fullførelse av reaksjonen var peroksidene ødelagt ved å røre med natrium bisulfat-løsning. Deretter var produktet ekstrahert i diklormetan (3x75 ml). Diklormetaneekstrakten var vasket med saltløsning og konsentrert for å få forbindelse Z som en viskøs væske (12,3 g).

Eksempel-12Syntese av Aliskiren hemifumarat:

[0048] Forbindelse-Z (12,3g, ervervet i eksempel 3) og av etanolamin (1,3g) var oppløst i etanol og hydrogenert ved omtrent 3Kg trykk i tilstedeværelse av Pd/C (600mg, 5% v/v) i 3-4t. Katalysatoren var filtrert og det rene filtratet var behandlet med fumarsyre (1,23g). Løsningen var filtrert gjennom kelitt-blokk for å få en partikkelfri løsning som var videre konsentrert under redusert trykk under 40°C. Acetonitril var tilsatt til konsentratet og destillering var fortsatt for å fjerne resterende etanol. Til denne restkonsentrasjonen var en blanding med acetonitril/etanol (97:3) tilsatt og den ervervete løsningen var rørt over natten for å krystallisere produktet. Produktblandingen var avkjølt, filtrert og vasket med forhåndsavkjølt acetonitril. Produktet var tørket under vakuum ved 35°C for å gi Aliskiren hemifumarat (9g).

Eksempel-13Syntese av Aliskiren hemifumarat:

[0049] Forbindelse-Z (6g) og etanolamin (0,9g) var oppløst i metanol og hydrogenert ved omtrent 3Kg trykk i tilstedeværelse av Pd/C (600mg, 5% v/v) i 3-4t. Katalysatoren var filtrert og det rene filtratet var behandlet med fumarsyre (600mg). Løsningen var filtrert gjennom kelitt-blokk for å få en partikkelfri løsning som var videre konsentrert under redusert trykk under 40°C. Acetonitril var tilsatt konsentratet og destillasjonen var fortsatt for å fjerne resterende metanol. Til denne restkonsentrasjonen var en blanding med acetonitril/etanol (97:3) tilsatt og den oppnådde løsningen var rørt over natten for å krystallisere produktet. Produktblandingen var avkjølt, filtrert og vasket med forhåndsavkjølt acetonitril. Produktet var tørket under vakuum ved 35°C for å gi Aliskiren hemifumarat (4g).

Eksempel-14

Prosess for klargjøring av Aliskiren Hemifumarat fra forbindelsen Formel-IV (hvor $R_1 = \text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{OCH}_3$, R_3 , $R_4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

[0050] Azidforbindelsen for Formel-IV var hydrogenert i 4 timer i tilstedeværelse av 10% Pd/C (1 g) og etanolamin (1 g) i etanol (100 ml) ved romtemperatur og 3,0 Mbar trykk. Reaksjonsblandingen var filtrert og katalysatoren var vasket med etanol (25 ml). Den oppnådde restkonsentrasjonen var oppløst i tert-butyl metyl eter og følgelig vasket med vann og saltløsning. De kombinerte organiske fasene var tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert for å gi restkonsentrasjon. Restkonsentrasjonen var blandet med fumarsyre (0,5 mg) oppløst i etanol og filtrert. Filtratet var konsentrert ved fordampning til en total vekt på 7,0 gram og oppløst i acetonitril (125 ml) ved 35°C. Den resulterende blandingen var inokulert med 10mg med Aliskiren hemifumarat og rørt i 17 timer ved romtemperatur. Suspensjonen var avkjølt til 0 °C og filtrert av ved suging etter 2 timer. Restkonsentrasjonen var vasket med acetonitril og deretter tørket under vakuum ved 35°C for å gi Aliskiren hemifumarat som hvite krystaller.

Eksempel-15

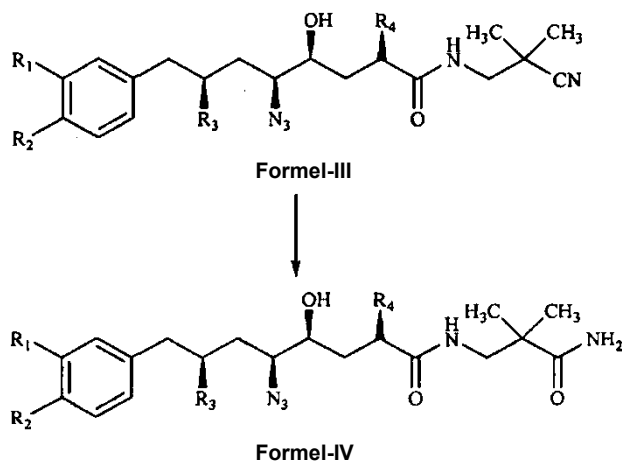
Prosess for klargjøring av Aliskiren Hemifumarat fra forbindelsen Formel-IV (hvor $R_1 = \text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = \text{OCH}_3$, R_3 , $R_4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

[0051] Azidforbindelsen for Formel-IV var hydrogenert i 4 timer i tilstedeværelse av 10% Pd/C (1 g) og etanolamin (1 g) i metanol (100 ml) ved romtemperatur og 3,0 Mbar trykk. Reaksjonsblandingen var filtrert og katalysatoren var vasket med metanol (25 ml). Den oppnådde restkonsentrasjonen var oppløst i tert-butyl metyl eter og følgelig vasket med vann og saltløsning. De kombinerte organiske fasene var tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert for å gi restkonsentrasjon. Restkonsentrasjonen var blandet med fumarsyre (0,5 mg) oppløst i etanol og filtrert. Filtratet var konsentrert ved fordampning til en total vekt på 7,0 gram og oppløst i acetonitril (125 ml) ved 35 °C. Den resulterende blandingen var inokulert med 10 mg Aliskiren hemifumarat og rørt i 17 timer ved romtemperatur. Suspensjonen var avkjølt til 0 °C og filtrert av ved suging etter 2 timer. Restkonsentrasjonen var vasket med acetonitril og deretter tørket under vakuum ved 35°C for å gi Aliskiren hemifumarat som hvite krystaller.

Patentkrav

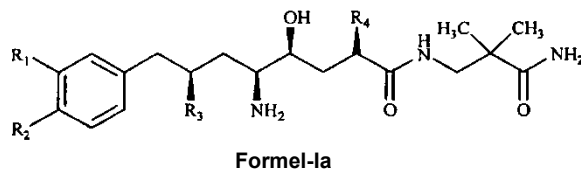
1. En prosess for klargjøring av Aliskiren eller dets farmasøytisk akseptable salter derav består av trinnene for å:

a) konvertere en cyano-gruppe for forbindelse Formel-III til en amidegruppe for å gi forbindelse med Formel-IV:



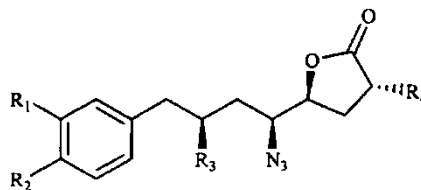
hvor R_1 og R_2 er uavhengig av hverandre H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 halogen alkyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyl, eller C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyloksy, R_3 er C_1 - C_6 alkyl og R_4 er C_1 - C_6 alkyl,

b) redusering av asidegruppen for forbindelsen med Formel-IV for å danne aminegruppen og isolere forbindelsen med Formel-Ia: og



c) alternativt konvertere forbindelser med Formel-Ia til farmasøytiske akseptable salter.

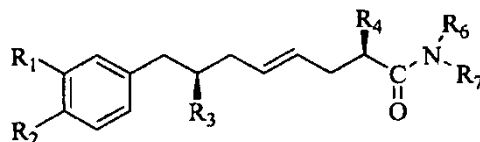
2. Prosessen i henhold til patentkrav 1, hvor forbindelsen for Formel-III er klargjort ved å reagere en forbindelse med Formel-II, med 3-Amino-2,2-dimetyl-propionitril



Formel-II

hvor R_1 og R_2 er uavhengige av hverandre H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 halogen alkyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyl, eller C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyloksy, R_3 er C_1 - C_6 alkyl, R_4 er C_1 - C_6 alkyl.

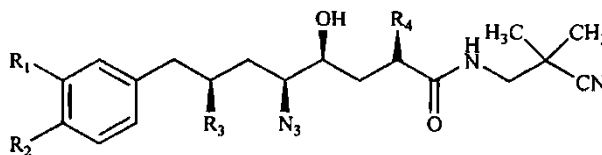
3. Prosessen i henhold til patentkrav 1, hvori reduksjonen av azidegruppen for forbindelsen med Formel-IV er utført ved bruk av Pd/C.
4. Prosessen i henhold til patentkrav 1, hvori reduksjonen av azidegruppen for forbindelsen med Formel-IV er utført i tilstedeværelsen av et alkoholisk løsningsmiddel.
5. Prosessen i henhold til patentkrav 4, hvori det alkoholiske løsningsmiddelet brukt i reduksjonen av azidegruppen for forbindelsen for Formel-IV er valgt fra etanol, metanol og isopropanol.
6. Prosessen i henhold til patentkrav 2, hvori forbindelsen for Formel-II er klargjort fra forbindelsen med Formel-V.



Formel-V

hvor R_1 og R_2 er uavhengig av hverandre H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 halogen alkyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyl, eller C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyloksy, R_3 er C_1 - C_6 alkyl, R_4 er C_1 - C_6 alkyl, R_6 er C_1 - C_6 alkyl og R_7 er C_1 - C_6 alkyl eller C_1 - C_6 alkoksy.

7. Prosessen i henhold til patentkrav 6, hvori forbindelsen for Formel-V er renset ved fraksjonert destillering.
8. En forbindelse av Formel-III



Formel-III

hvor R_1 og R_2 er uavhengig av hverandre H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 halogen alkyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyl, eller C_1 - C_6 alkoksy- C_1 - C_6 alkyloksy, R_3 is C_1 - C_6 alkyl, og R_4 er C_1 - C_6 alkyl.

9. Bruk av en forbindelse for Formel-III i klargjøringen av Aliskiren eller farmasøytisk akseptable salter derav.
10. En forbindelse av Formel-A1.

