



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

Groton, CT 06340

Dirección

Eastern Point Road

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72),Nombre del Inventor (es)

DOUGLAS JOHN MELDRUM ALLEN, TROY ANTHONY

APPLETON, LYLE ROBINSON BROSTROM, DEREK LAWRENCE

TICKNER.

Identificación

Dirección

Ciudad

(ver folio 23)

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

CRISTAL DE 4-CARBOXAMINO-1,2,3,4- TETRAHIDROQUINOLINA 2-SUSTITUIDA

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Noviembre 30, 1999

(31) No. Solicitud

60/168,051

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K³¹/47

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC adjunto	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☒
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA 

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176009-2

INDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicación : 0000285 0000000	Folios: 104
Fecha (MM): 2000-11-09 17:09:49	
Trámite : 402 PRESENTES D 1 RENOVAR/ 411 PRESENCIA	
Las 2000 DEVOLVER DE NUEVO EXERCICIOS	

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 44.311
FECHA : OCTUBRE 12 DE 2000

0000 CONSIGNACION 0000

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3118603	43,175,000.00

0000 C O N C E P T O 0000

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 2000-01-01 SOLICITUDES	2 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	600.000.00
	TOTAL :	600.000.00

SOL: SEISCIENTOS CERO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Commutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

100

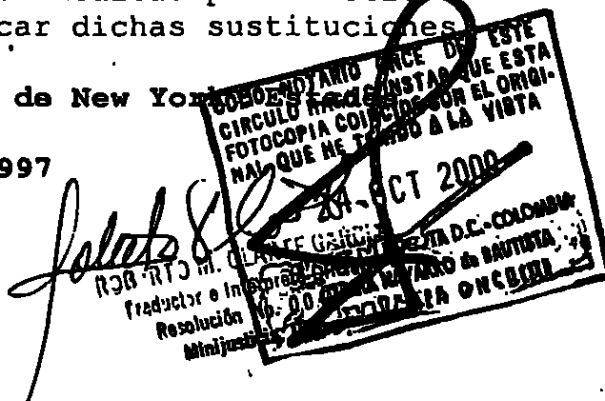
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de
1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



4

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

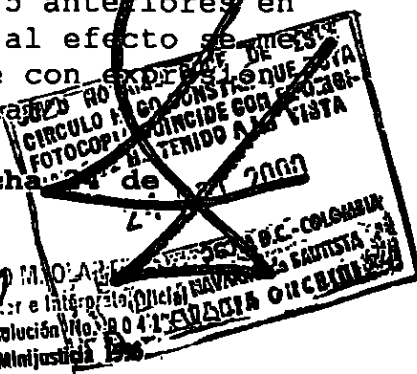
A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y, que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se exhibieron y que menciono específicamente con exactitud de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.

[Firma manuscrita]



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

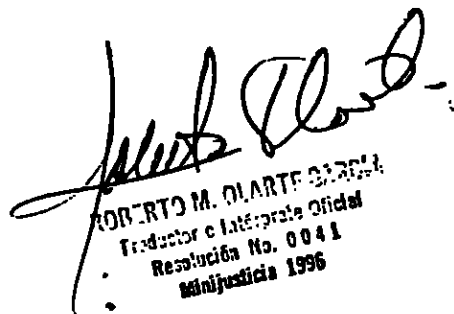
Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.

Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 19 AM 9: 53

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.


ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173813-2-11

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

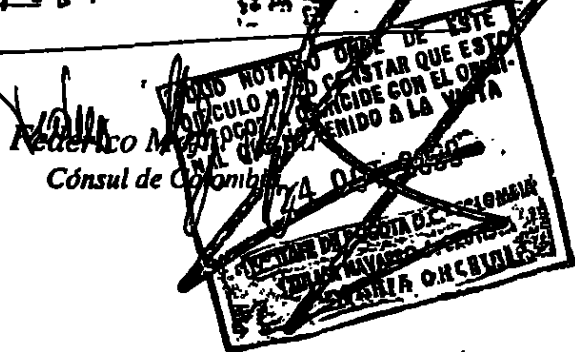
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 148381



RECEIVED
JUL 31 1998
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
NUEVA YORK, NY

EXHIBIT
JUL 31 1998
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
NUEVA YORK, NY



RECORDED AND INDEXED
51:9
SEP 2 1968
SANTO DOMINGO, D.R.

LAZARUS
005198
ESTADOS UNIDOS
MINISTERIO DE RECURSOS

COMO NOTAR QUE NO ESTE
CIRCULO HAY CONSTANCIA QUE ESTA
FOTOCOPIA SINO SE SON EL ORIGI-
NAL QUE SE TIENEN A LA VISTA
24 OCT 2 1968
REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RECURSOS

0

New York, } ss.:

NEW YORK

21320

Form 1

NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, a Court of Record, having by law a seal,
HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

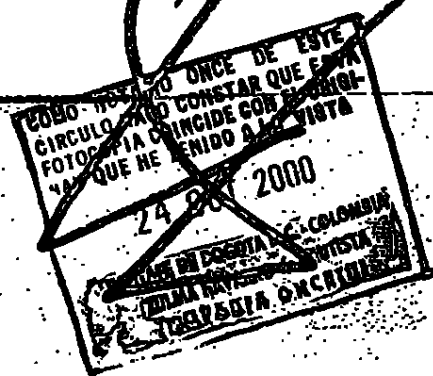
subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and it is such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly sworn to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC and the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and such signature is genuine.

WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 11 1997

0

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 288-1408

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

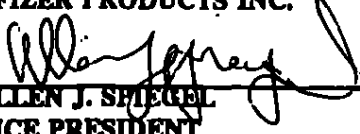
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atras a a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario, otorgar dichas sustituciones.

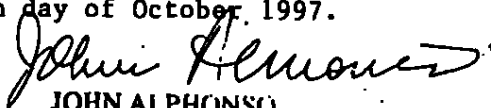
Dado y firmado

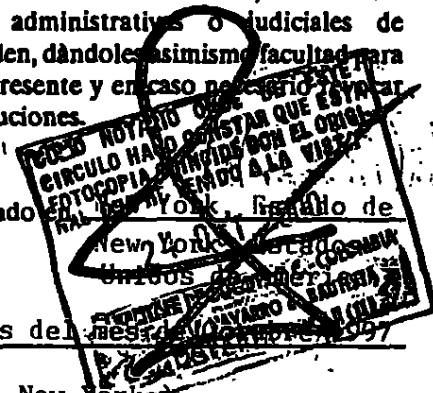
en

a los 8 días del mes de Octubre 1997

State of New York
County of New York

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October, 1997.

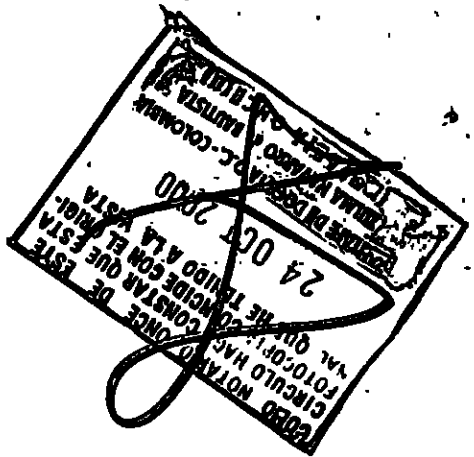

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998.





* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1409

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of October

A los 8 días del mes de Octubre

1997, the undersigned Notary

de 19 97, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That ALLEN J. SPIEGEL

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de:

Vice-presidente

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is within the scope of its corporate
purposes.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de América
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

Resolución de Pfizer Products Inc, de
fecha 24 de febrero de 1997.



JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York
Notary No. 504859888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

El Notario Público

Esta es una traducción parcial al idioma español de un documento escrito originalmente en el idioma inglés.

5

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

10

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Junio 16, 2000

15

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO A LA PRESENTE ES UNA FIEL COPIA DE LOS EXPEDIENTES DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE REUNIERON LOS REQUERIMIENTOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA DE PRESENTACION BAJO 35 USC (Código de los Estados Unidos) 111.

20

NO. DE SOLICITUD: 60/168,051 ✓

FECHA DE PRESENTACION: 30 de Noviembre de 1999 ✓

25

SELLO DE LA
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

[firma ilegible]

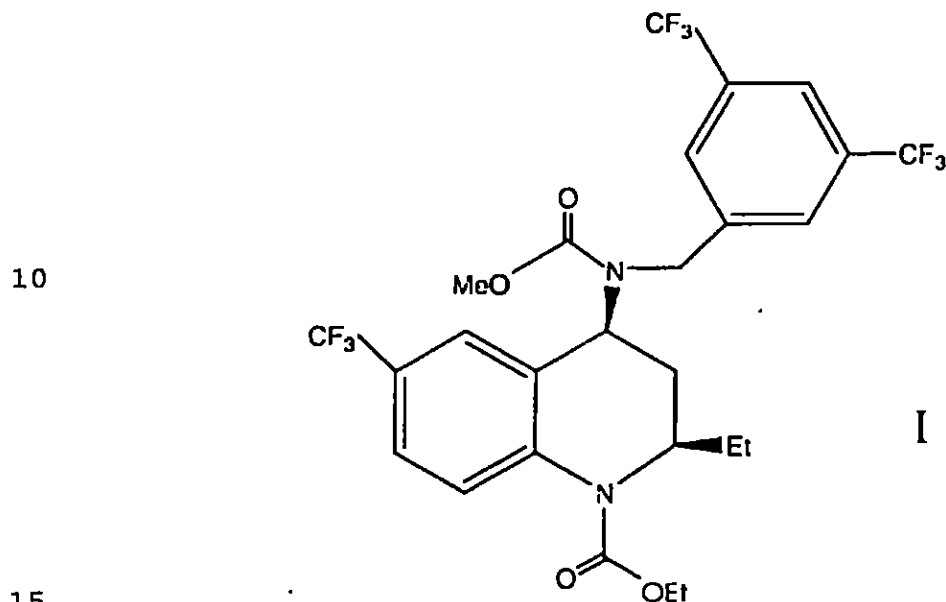
30

T. LAWRENCE
Oficial de Certificación

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto de fórmula I



2. Un cristal que es el éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbencil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro.

3. Un cristal que es el etanolato del éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico.

4. Un cristal de la reivindicación 1 que es el cristal

anhidro que tiene la separación interplanar d de difracción de rayos X

Ánodo: CU - Longitud de Onda 1: 1,54056 Longitud de Onda 2: 1,54439 (Intensidad Rel: 0,500)

5 Intervalo n° 1 - Acoplado: de 3,000 a 40,000 Tamaño de Paso: 0,040 Tiempo de Paso: 1,00 Amplitud de lanamiento: 0,300 Umbral: 1,0

	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
	11,21659	34,8	5,52958	60,0	4,04469	36,6
	10,50618	12,0	5,39152	75,7	3,89345	39,6
10	9,66890	11,0	5,24818	80,5	3,72038	80,7
	8,88669	4,1	4,84992	13,2	3,64330	15,0
	7,31083	3,7	4,44170	100,0	3,49463	5,9
	6,34185	56,4	4,32558	16,8	3,44831	7,2
	6,09484	5,9	4,25150	31,0	3,33631	14,7
	5,92806	38,4	4,08413	42,7	3,22157	6,7

	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
	3,16983	8,3	2,57207	8,5
	3,11970	14,0	2,49503	3,6
15	2,96985	16,3	2,44562	
	2,87051	8,7	2,42250	
	2,81002	6,8	2,38844	
	2,75539	6,8	2,36135	
	2,70226	3,6	2,32612	
	2,64524	8,9		

5. Un cristal de la reivindicación 1 que es el cristal de etanolato que tiene la separación interplanar d de difracción de rayos X

Ánodo: CU - Longitud de Onda 1: 1,54056 Longitud de onda 2: 1,54439 (Intensidad Rel: 0,500)

Intervalo n° 1 - Acoplado: 3,000 a 40,000 Tamaño de Paso: 0,040 Tiempo de Paso: 1,00. Amplitud de Aproximación: 0,300

Umbral: 1,0

5

d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)
22,15759	37,6	5,69284	6,9	4,18443	23,3
8,61222	15,1	5,45839	5,8	4,03073	30,9
8,15185	9,5	5,19975	19,0	3,96396	33,9
7,83462	47,0	4,90695	53,6	3,83314	35,0
7,47295	100,0	4,68527	42,1	3,77447	40,8
7,00403	9,6	4,80453	18,9	3,72125	33,1
6,46476	17,2	4,38780	16,3	3,62106	26,6
6,23035	14,8	4,30354	19,7	3,52462	17,1
5,90921	7,9				

10

d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)
3,44170	12,6	2,77147	5,0
3,35282	6,7	2,70399	7,5
3,25110	11,7	2,63859	4,6
3,12884	5,7	2,53872	6,4
3,03164	4,4	2,49493	5,3
2,94892	5,8	2,47186	5,0
2,86853	4,2	2,34837	4,7
	4,3	2,26951	4,1
2,79318			

15

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un cristal de la reivindicación 1 y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 7. La composición farmacéutica mencionada en la reivindicación 6, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad para el tratamiento de la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia,
- 25 hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia,

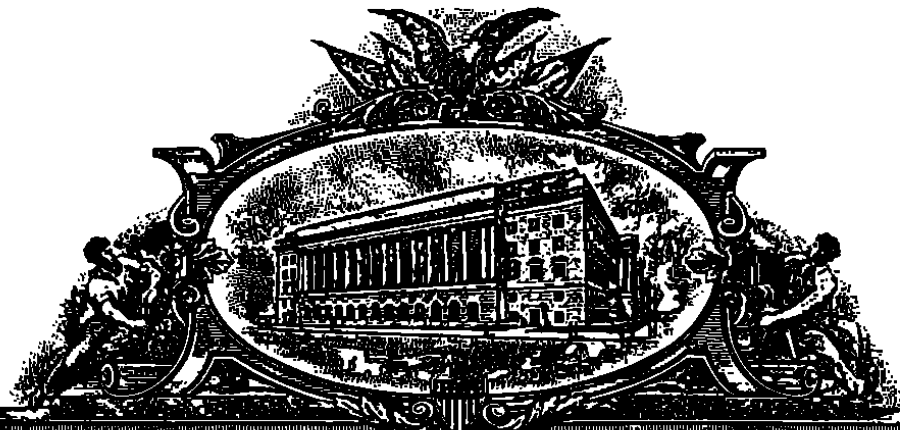
- hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de perfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión,
- 5 complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia del cristal de la reivindicación 1 y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
8. La composición farmacéutica mencionada en la
- 10 reivindicación 6 para el tratamiento de la aterosclerosis, que comprende una cantidad para tratar la aterosclerosis de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
9. La composición farmacéutica mencionada en la
- 15 reivindicación 8, en la que la cantidad para tratar la aterosclerosis del cristal de Fórmula I es de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg/día, y la composición farmacéutica se preparó mediante disolución del cristal de la reivindicación 1 en un aceite graso.
- 20 10. La composición farmacéutica mencionada en la reivindicación 8, en la que el cristal de Fórmula I es anhidro.
11. La composición farmacéutica mencionada en la
- 25 cristal de etanolato.

12. Un procedimiento para inhibir la CETP en un mamífero en necesidad de dicha inhibición, que comprende la administración de una cantidad para inhibir la CETP del cristal de Fórmula I mencionado en la reivindicación 1.
- 5 13. El procedimiento mencionado en la reivindicación 12, que comprende el tratamiento de la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteïnemia, hipoalfalipoproteïnemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia,
- 10 hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia, mediante la
- 15 administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz del cristal de Fórmula I.
14. El procedimiento mencionado en la reivindicación 13, en el que la aterosclerosis se trata con una cantidad para
- 20 tratar la aterosclerosis del cristal de Fórmula I.
15. El procedimiento mencionado en la reivindicación 14, en el que la cantidad para tratar la aterosclerosis del cristal de Fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/día, y el cristal de Fórmula I se
- 25 disolvió en un aceite graso.

16. El procedimiento mencionado en la reivindicación 15, en el que el cristal de Fórmula I es anhidro.
17. El procedimiento mencionado en la reivindicación 15, en el que la sal de Fórmula I es el etanolato.
- 5 18. Un procedimiento para preparar éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro cristalino que comprende disolver o mezclar el éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-
10 trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en hexanos, a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas, en el que dicho precursor no es una forma cristalina anhidra.
- 15 19. Un procedimiento para preparar éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en forma de etanolato cristalino, mediante la disolución o mezcla del éster etílico del ácido [2R,4S] 4-
20 [(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en etanol/agua, a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 13 horas, en el que dicho precursor no es una forma etanolato
25 cristalina.

20. El procedimiento mencionado en la reivindicación 19, en el que el etanol se usa sin agua.

21. Un procedimiento para preparar éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro cristalino, que comprende disolver o mezclar el éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en etanol, a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas, en el que dicho precursor no es una forma cristalina anhidra.



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

June 16, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/168,051

FILING DATE: November 30, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

T. Lawrence

**T. LAWRENCE
Certifying Officer**

35713 U.S. PTO
11/30/99

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

A/PROU 22
7

is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Docket Number	10672ADO	Type a plus sign (+) inside this box	+
---------------	----------	--------------------------------------	---

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)					
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)		
Allen	Douglas	J.	New London, CT		
Appleton	Troy	A.	East Lyme, CT		
Brostrom	Lyle	R.	Lincolnshire, IL		
Tickner	Derek	L.	Waterford, CT		
TITLE OF THE INVENTION (250 characters max)					
4-CARBOXYAMINO-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINE CRYSTAL					
CORRESPONDENCE ADDRESS					
Gregg C. Benson Pfizer Inc. Eastern Point Road Groton					
STATE	Connecticut	ZIP CODE	06340	COUNTRY	USA
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒	Specification	Number of Pages	33	☐	Small Entity Statement
☒	Drawing(s)	Number of Sheets	2	☐	Other (specify) _____
METHOD OF PAYMENT (check one)					
☐	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00
☒	The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 16-1445				

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- ☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE [Signature]

DATE 11/30/99

TYPED or PRINTED NAME A. Dean Olson

REGISTRATION NO. 31,185
(if appropriate)

- ☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EJ248205953US

23
#2

4-CARBOXYAMINO-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINE
CRYSTAL

Background Of The Invention

5 This invention relates to cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors,
pharmaceutical compositions containing such inhibitors and the use of such inhibitors
to elevate certain plasma lipid levels, including high density lipoprotein (HDL)-
cholesterol and to lower certain other plasma lipid levels, such as low density
lipoprotein (LDL)-cholesterol and triglycerides and accordingly to treat diseases which
are affected by low levels of HDL cholesterol and/or high levels of LDL-cholesterol
10 and triglycerides, such as atherosclerosis and cardiovascular diseases in certain
mammals (i.e., those which have CETP in their plasma), including humans.

15 More particularly, this invention relates to CETP inhibitor crystals,
pharmaceutical compositions comprising these crystals, a process for preparing
these crystals and to methods of treating atherosclerosis, obesity, and related
diseases and/or conditions with the crystals.

20 Atherosclerosis and its associated coronary artery disease (CAD) is the
leading cause of mortality in the industrialized world. Despite attempts to modify
secondary risk factors (smoking, obesity, lack of exercise) and treatment of
dyslipidemia with dietary modification and drug therapy, coronary heart disease
(CHD) remains the most common cause of death in the U.S., where cardiovascular
disease accounts for 44% of all deaths, with 53% of these associated with
atherosclerotic coronary heart disease.

25 Risk for development of this condition has been shown to be strongly
correlated with certain plasma lipid levels. While elevated LDL-cholesterol may be
the most recognized form of dyslipidemia, it is by no means the only significant lipid
associated contributor to CHD. Low HDL-cholesterol is also a known risk factor for
CHD (Gordon, D.J., et al., "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular
Disease", Circulation, (1989), 79: 8-15).

30 High LDL-cholesterol and triglyceride levels are positively correlated, while
high levels of HDL-cholesterol are negatively correlated with the risk for developing
cardiovascular diseases. Thus, dyslipidemia is not a unitary risk profile for CHD but
may be comprised of one or more lipid aberrations.

Among the many factors controlling plasma levels of these disease
dependent principles, cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity affects all

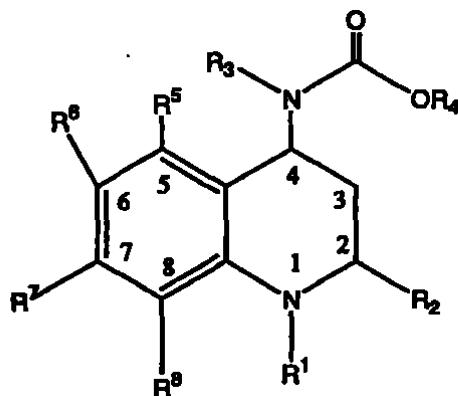
60168051-113099

24

three. The role of this 70,000 dalton plasma glycoprotein found in a number of animal species, including humans, is to transfer cholesteryl ester and triglyceride between lipoprotein particles, including high density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL), very low density lipoproteins (VLDL), and chylomicrons. The net result of CETP activity is a lowering of HDL cholesterol and an increase in LDL cholesterol. This effect on lipoprotein profile is believed to be pro-atherogenic, especially in subjects whose lipid profile constitutes an increased risk for CHD.

No wholly satisfactory HDL-elevating therapies exist. Niacin can significantly increase HDL, but has serious toleration issues which reduce compliance. Fibrates and the HMG CoA reductase inhibitors raise HDL-C only modestly (~10-12%). As a result, there is a significant unmet medical need for a well-tolerated agent which can significantly elevate plasma HDL levels, thereby reversing or slowing the progression of atherosclerosis.

Commonly assigned U.S. application ser. No. 09/391,152 filed September 7, 1999 entitled 4-CARBOXYAMINO-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINES, the disclosure of which is hereby incorporated by reference, is directed to compounds of the following general formula:



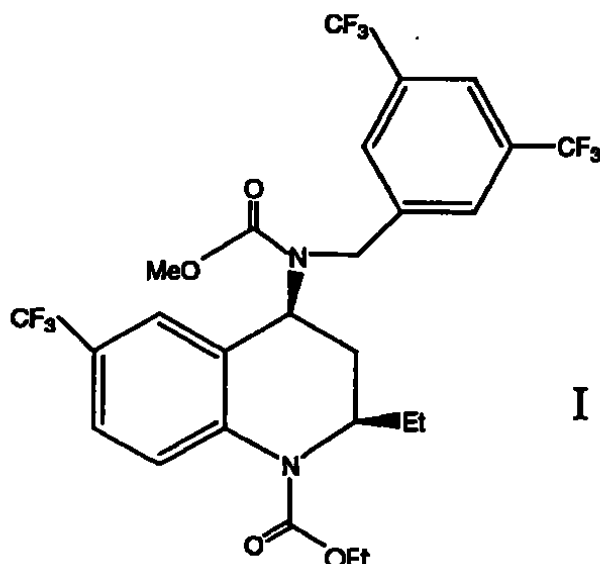
Specifically, the compound [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester is described.

Thus, although there are a variety of anti-atherosclerosis therapies, there is a continuing need and a continuing search in this field of art for alternative therapies.

60168051-113099

Summary Of The Invention

This invention is directed to a Formula I crystal



Alternatively, a crystal of the above Formula I is named as [2R,4S] 4-
 5 [(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-
 trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester.

Another aspect of this invention is directed to an anhydrous crystal of Formula
 I.

Another aspect of this invention is directed to the corresponding anhydrous
 10 crystal having the X-ray powder diffraction pattern as shown in Figure 1.

Another aspect of this invention is directed to an ethanolate crystal of Formula
 I.

Another aspect of this invention is directed to the corresponding ethanolate
 crystal having the X-ray powder diffraction pattern as shown in Figure 2.

15 A preferred dosage is about 0.01 to 100 mg/kg/day of a Formula I crystal. An
 especially preferred dosage is about 0.1 to 10 mg/kg/day of a Formula I crystal.

In the text herein including the following methods, pharmaceutical
 compositions, combinations and kits reference is made to a crystal of Formula I.

While it is understood that if the crystal is in solution, the crystal form is not present
 20 (in contrast to e.g., a dry tablet formulation), the following methods pharmaceutical
 compositions combinations and kits are intended to include a method or formulation

resulting from a use of such crystal (e.g., administering a gelatin capsule including an oil formulation solution of the crystal).

Yet another aspect of this invention is directed to methods for treating atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia, cardiovascular disorders, angina, ischemia, cardiac ischemia, stroke, myocardial infarction, reperfusion injury, angioplastic restenosis, hypertension, vascular complications of diabetes, obesity or endotoxemia in a mammal (including a human being either male or female) by administering to a mammal in need of such treatment an atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia, cardiovascular disorders, angina, ischemia, cardiac ischemia, stroke, myocardial infarction, reperfusion injury, angioplastic restenosis, hypertension, vascular complications of diabetes, obesity or endotoxemia treating amount of a Formula I crystal.

Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating atherosclerosis in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment an atherosclerosis treating amount of a Formula I crystal.

Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating peripheral vascular disease in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a peripheral vascular disease treating amount of a Formula I crystal.

Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating dyslipidemia in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a dyslipidemia treating amount of a Formula I crystal.

Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating hyperbetalipoproteinemia in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a hyperbetalipoproteinemia treating amount of a Formula I crystal.

Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating hypoalphalipoproteinemia in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a hypoalphalipoproteinemia treating amount of a Formula I crystal.

50168051 113099

27
f

Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating hypercholesterolemia in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a hypercholesterolemia treating amount of a Formula I crystal.

5 Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating hypertriglyceridemia in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a hypertriglyceridemia treating amount of a Formula I crystal.

10 Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating familial-hypercholesterolemia in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a familial-hypercholesterolemia treating amount of a Formula I crystal.

15 Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating cardiovascular disorders in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a cardiovascular disorder treating amount of a Formula I crystal.

Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating angina in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment an angina treating amount of a Formula I crystal.

20 Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating ischemia in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment an ischemic disease treating amount of a Formula I crystal.

25 Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating cardiac ischemia in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a cardiac ischemic treating amount of a Formula I crystal.

Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating stroke in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a stroke treating amount of a Formula I crystal.

30 Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating a myocardial infarction in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a myocardial infarction treating amount of a Formula I crystal.

60168051 113099

28

12

Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating reperfusion injury in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a reperfusion injury treating amount of a Formula I crystal.

5 Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating angioplastic restenosis in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment an angioplastic restenosis treating amount of a Formula I crystal.

10 Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating hypertension in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a hypertension treating amount of a Formula I crystal.

15 Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating the vascular complications of diabetes in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment a vascular complications of diabetes treating amount of a Formula I crystal.

Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating obesity in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment an obesity treating amount of a Formula I crystal.

20 Yet another aspect of this invention is directed to a method for treating endotoxemia in a mammal (including a human being) by administering to a mammal in need of such treatment an endotoxemia treating amount of a Formula I crystal.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions which comprise a therapeutically effective amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

25 This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia, cardiovascular disorders, angina, ischemia, cardiac ischemia, stroke, myocardial infarction, reperfusion injury,
30 angioplastic restenosis, hypertension, vascular complications of diabetes, obesity or endotoxemia in a mammal (including a human being) which comprise a therapeutically effective amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

60168051 113099

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of atherosclerosis in a mammal (including a human being) which comprise an atherosclerosis treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

5 This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of peripheral vascular disease in a mammal (including a human being) which comprise a peripheral vascular disease treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

10 This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of dyslipidemia in a mammal (including a human being) which comprise a dyslipidemia treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

15 This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of hyperbetalipoproteinemia in a mammal (including a human being) which comprise a hyperbetalipoproteinemia treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

20 This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of hypoalphalipoproteinemia in a mammal (including a human being) which comprise a hypoalphalipoproteinemia treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of hypercholesterolemia in a mammal (including a human being) which comprise a hypercholesterolemia treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

25 This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of hypertriglyceridemia in a mammal (including a human being) which comprise a hypertriglyceridemia treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

30 This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of familial-hypercholesterolemia in a mammal (including a human being) which comprise a familial-hypercholesterolemia treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of angina in a mammal (including a human being) which comprise an

50168051-113099

angina treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of ischemia in a mammal (including a human being) which comprise an
5 ischemic treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of cardiac ischemia in a mammal (including a human being) which
10 comprise a cardiac ischemic treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of stroke in a mammal (including a human being) which comprise a stroke
15 treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of a myocardial infarction in a mammal (including a human being) which
20 comprise a myocardial infarction treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of reperfusion injury in a mammal (including a human being) which
25 comprise a reperfusion injury treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of angioplastic restenosis in a mammal (including a human being) which
30 comprise an angioplastic restenosis treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of hypertension in a mammal (including a human being) which comprise a
35 hypertension treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of the vascular complications of diabetes in a mammal (including a human
40 being) which comprise a vascular complications of diabetes treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

60168051-113009

2

This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of obesity in a mammal (including a human being) which comprise an obesity treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

5 This invention is also directed to pharmaceutical compositions for the treatment of endotoxemia in a mammal (including a human being) which comprise an endotoxemia treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

This invention is also directed to a pharmaceutical combination composition
10 comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising
a first compound, said first compound being a Formula I crystal;
a second compound, said second compound being an HMG-CoA reductase
inhibitor, an microsomal triglyceride transfer protein (MTP)/Apo B secretion inhibitor, a
PPAR activator, a bile acid reuptake inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a
15 cholesterol synthesis inhibitor, a fibrate, niacin, an ion-exchange resin, an
antioxidant, an ACAT inhibitor or a bile acid sequestrant; and/or optionally
a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent.

Preferred among the second compounds are an HMG-CoA reductase
inhibitor and a MTP/Apo B secretion inhibitor.

20 A particularly preferred HMG-CoA reductase inhibitor is lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin or rivastatin.

Another aspect of this invention is a method for treating atherosclerosis in a mammal comprising administering to a mammal suffering from atherosclerosis

a first compound, said first compound being a Formula I crystal; and
25 a second compound, said second compound being an HMG-CoA reductase
inhibitor, an MTP/Apo B secretion inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a
cholesterol synthesis inhibitor, a fibrate, niacin, an ion-exchange resin, an
antioxidant, an ACAT inhibitor or a bile acid sequestrant wherein the amounts of the
first and second compounds result in a therapeutic effect.

30 A preferred aspect of the above method is wherein the second compound is an HMG-CoA reductase inhibitor or an MTP/Apo B secretion inhibitor.

A particularly preferred aspect of the above method is wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin or rivastatin.

60168051-113099

32
L

Yet another aspect of this invention is a kit comprising:

a. a first compound, said first compound being a Formula I crystal, and a pharmaceutically acceptable carrier in a first unit dosage form;

5 b. a second compound, said second compound being an HMG CoA reductase inhibitor, an MTP/Apo B secretion inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a fibrate, niacin, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT inhibitor or a bile acid sequestrant and a pharmaceutically acceptable carrier in a second unit dosage form; and

10 c. means for containing said first and second dosage forms wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect.

A preferred second compound is an HMG-CoA reductase inhibitor or an MTP/Apo B secretion inhibitor.

A particularly preferred HMG-CoA reductase inhibitor is lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin or rivastatin.

15 The present invention is also directed to processes for preparing crystalline anhydrous [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester by dissolving or mixing [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester
20 in the presence of a suitable organic solvent, preferably hexanes.

Another aspect of this invention is directed to a process for preparing crystalline ethanolate [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester by dissolving or mixing [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester
25 in ethanol/water at ambient temperature for about 0.5 to about 18 hours. Preferably ethanol is used without water.

This invention is also directed to a process for preparing crystalline anhydrous [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester comprising
30 dissolving or mixing [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester in ethanol at ambient temperature for about 2 to about 24 hours.

0168051-113099

33
H

It is noted that as the anhydrous and ethanolate crystals are of different energy levels seeding with either anhydrous or ethanolate may determine the resulting isolated crystalline form. As is known in the art the presence of seed crystals in the air in a lab may be sufficient "seeding." In one embodiment anhydrous
5 crystals may be obtained using hexanes and the resulting anhydrous crystals may be used to seed the production of further anhydrous crystals from ethanol.

As used herein the term mammals is meant to refer to all mammals which contain CETP in their plasma, for example, rabbits and primates such as monkeys and humans. Certain other mammals e.g., dogs, cats, cattle, goats, sheep and
10 horses do not contain CETP in their plasma and so are not included herein.

The term ethanolate refers to an ethanol of solvation.

The term "treating", "treat" or "treatment" as used herein includes preventative (e.g., prophylactic) and palliative treatment.

By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, vehicle, diluent, excipients, and/or salt must be compatible with the other ingredients of the
15 formulation, and not deleterious to the recipient thereof.

As used herein, the expressions "reaction-inert solvent" and "inert solvent" refers to a solvent or mixture of solvents which does not interact with starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects
20 the yield of the desired product.

It will be recognized that the compound of this invention can exist in radiolabelled form, i.e., said compound may contain one or more atoms containing an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Radioisotopes of hydrogen, carbon, phosphorous, fluorine and
25 chlorine include ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F and ^{36}Cl , respectively. The compound of this invention which contains those radioisotopes and/or other radioisotopes of other atoms is within the scope of this invention. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , radioisotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability.

A radiolabelled compound of this invention can generally be prepared by methods
30 well known to those skilled in the art. Conveniently, such radiolabelled compounds can be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Examples below by substituting a readily available radiolabelled reagent for a non-radiolabelled reagent.

Other features and advantages will be apparent from the specification and claims which describe the invention.

60168051 113099

34
4
6

Brief Description of the Drawings

FIG. 1 is a characteristic x-ray powder diffraction pattern showing that anhydrous [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester is crystalline. (Vertical Axis: Intensity (CPS); Horizontal Axis: Two theta (degrees))

FIG. 2 is the characteristic x-ray powder diffraction pattern of the ethanolate [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester as crystalline. (Vertical Axis: Intensity (CPS); Horizontal Axis: Two theta (degrees))

Detailed Description Of The Invention

In general the compound of this invention can be made by processes which include analogous processes known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. Certain processes for the manufacture of the compound of this invention are provided as further features of the invention and are described below including in the Examples.

The amorphous form of the compound of this invention [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester is prepared as disclosed below (see Example 1).

An anhydrous crystalline form of the above compound may be prepared from the amorphous compound by recrystallization from hexanes (solvent comprised of hexane isomers (e.g., n-hexane, cyclohexane, methyl pentane, etc.)) at a temperature of about 40°C to about 80°C, preferably 60° followed typically by granulating, for about 2 to about 24 hours, then filtering the material and subsequent air drying.

Alternatively, the anhydrous crystal may be prepared from the ethanolate crystalline form (described below) utilizing analogous procedures to the immediately preceding procedure. In addition, the yield in this procedure may be enhanced by azeotroping the ethanol from the hexanes.

An ethanolate crystalline form of the above compound may be prepared from the amorphous compound by recrystallization from ethanol/water at a temperature of about 20°C to about 25°C, preferably ambient temperature for about 0.5 hour to about 18 hours. Typically the range is about 3% to about 10% ethanol and about

50168051-113099

35
/

90% to about 97% water. Preferably the ratio is about 10% to about 90% ethanol/water.

Alternatively, the ethanolate crystalline form may be prepared utilizing procedures analogous to those described above but using ethanol alone. The filtered
5 materials are typically granulated for about 2 hours to about 24 hours followed by air drying.

The following Table 1 details important properties for three forms of [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester: the amorphous (A); and the
10 two crystalline forms ethanolate (B) and crystalline anhydrous (C).

660E115089109

36
7

TABLE 1

	Thermal Stability	Crystallinity	Solubility	Stability
Amorphous A	M.P. 21°C	Non-crystalline	Most soluble in aqueous	hygroscopic
¹ Ethanolate B (Fig. 2)	Melt onset 45°C	Crystalline	Higher solubility in aqueous than Anhydrous (C)	non-hygroscopic @ 90% relative humidity over 24 hours
Anhydrous C (Fig. 1)	M.P. 89-90°C	Crystalline	Least soluble in water	non-hygroscopic at 80% & 100% relative humidity over 3 days.

¹Loses some ethanol at closed bottle ambient conditions but remains crystalline

5 The compound of the instant invention is orally administrable and is accordingly used in combination with a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent suitable to oral dosage forms. Suitable pharmaceutically-acceptable carriers include inert solid fillers or diluents and sterile aqueous or organic solutions. The active compound will be present in such pharmaceutical compositions in amounts sufficient to provide the desired dosage amount in the range described below. Thus, for oral administration the compound may be combined with a suitable solid or liquid carrier or diluent to form capsules, tablets, powders, syrups, solutions, suspensions and the like. The pharmaceutical compositions may, if desired, contain additional components such as flavorants, sweeteners, excipients and the like.

15 The tablets, pills, capsules, and the like may also contain a binder such as gum tragacanth, acacia, corn starch or gelatin; excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch, alginic acid; a lubricant such as magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose, lactose or saccharin. When a dosage unit form is a capsule, for example a gel capsule, it may contain, in addition to or instead of materials of the above type, a liquid carrier such as a fatty glyceride or mixtures of fatty glycerides, such as olive oil, or Miglyol™ or Capmul™ glycerides. Dosage forms may also include oral suspensions.

20 Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a

50168051 113099

37

✱

sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring such as cherry or orange flavor.

The compound of the instant invention may also be administered parenterally. For parenteral administration the compound may be combined with sterile aqueous or organic media to form injectable solutions or suspensions. The injectable solutions prepared in this manner can then be administered intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. They may be sterilized, for example, by filtration through a bacteria-retaining filter, by incorporating sterilizing agents into the compositions, or by irradiating or heating the compositions where such irradiating or heating is both appropriate and compatible with the drug formulation.

Additional pharmaceutical formulations may include, inter alia, suppositories, sublingual tablets, topical dosage forms and the like and these may be prepared according to methods which are commonly accepted in the art.

Controlled release, sustained release, and delayed release oral or parenteral compositions may be used.

The dosage of the compound of the instant invention which is administered will generally be varied according to principles well known in the art taking into account the severity of the condition being treated and the route of administration. In general, the compound will be administered to a warm blooded animal (such as a human, livestock or pet) so that an effective dose, usually a daily dose administered in unitary or divided portions, is received, for example a dose in the range of about 0.01 to about 100 mg/kg/day body weight, preferably about 0.1 to about 10 mg/kg/day body weight. The above dosages are exemplary of the average case; there can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited, and such deviations are within the scope of this invention.

EXAMPLES

Melting points were determined with a Thomas Hoover melting point apparatus or a DSC apparatus. Unless otherwise stated, CD₃Cl₃ was used for NMR

60168051 113099

30

[illegible]

5 trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester:

room temperature, the reaction mixture was washed twice with a 2N hydrochloric acid solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the crude product, which was purified by silica gel chromatography using 5-10% ethyl acetate/hexanes as eluent to afford 1.8 g of the title product. MS *m/z* 601 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (coalescing mixture of conformers, CDCl_3) δ 0.6-0.8 (bm, 3H), 1.2-1.3 (bm, 3H), 1.3-1.5 (bm, 2H), 1.6-1.75 (bm, 1H), 2.1-2.3 (bm, 1H), 3.7-3.9 (bs, 3H), 4.0-4.4 (bm, 4H), 5.0-5.6 (bm, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.4-7.6 (bm, 2H), 7.6-7.8 (bm, 3H).

20 optically enriched form by resolution of the corresponding racemate, or an intermediate in its synthesis, using standard methods.

(1-Benzotriazol-1-yl-propyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine

25 benzotriazole (38.98 g, 310 mmol, 1.0 equiv) and dry toluene (400 mL). A room temperature solution of 4-(trifluoromethyl)aniline (39.1 mL, 310 mmol, 1.0 equiv) and 50 mL toluene was added over one minute. A room temperature solution of propionaldehyde (24.6 mL, 341 mmol, 1.1 equiv) and 50 mL toluene was then added over 20 minutes. There was an exotherm from 23°C to 30°C during this addition.

30 After stirring 24 h, n-heptane (500 mL) was added, and the slurry stirred an additional 1 h. The suspension was filtered, the solids were washed with n-heptane (1 x 100 mL, then 1 x 200 mL, and dried. (1-Benzotriazol-1-yl-propyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine was isolated as shiny white needles (81.3 g, 82%). After 24 h, a second crop was isolated from the filtrate (8.7 g, 9%). mp-130-132 °C; ¹H NMR

39
D

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.82 (t, 3H, J=7.5 Hz), 2.25 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.80 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.35 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.99 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.5 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 149.32, 146.19, 131.46, 127.73, 126.8, 125.33 (q, J=270 Hz), 124.44, 119.88, 118.27 (q, J=31.7 Hz), 112.91, 111.56, 71.03, 28.08, 10.29; DEPT spectrum: quaternary carbons δ 149.32, 146.19, 131.46, 125.33, 118.27; CH carbons δ 127.73, 126.8, 124.44, 119.88, 112.91, 111.56, 71.03; CH₂ carbon δ 28.08; CH₃ carbon δ 10.29; IR (drifts) 3292 (s), 3038 (m), 2975 (m), 1621 (s), 1331 (s), 1320 (s), 1114 (vs); Anal. Calcd for C₁₈H₁₅N₄F₃: C, 59.99; H, 4.72; N, 17.49. Found (first crop): C, 60.16; H, 4.74; N, 17.86. Found (second crop): C, 59.97; H, 4.68; N, 17.63.

Example 3

cis-(2-Ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester

A one liter, four neck flask under nitrogen atmosphere was charged with N-vinyl-carbamic acid benzyl ester (27.66 g, 156 mmol, 1.0 equiv) and dry toluene (500 mL). (1-Benzotriazol-1-yl-propyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine (50.0 g, 156 mmol, 1.0 equiv) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (297 mg, 1.56 mmol, 0.01 equiv) were added, and the mixture heated to 70°C. After 2 h, the mixture was cooled to room temperature and transferred to a separatory funnel. Ethyl acetate (500 mL) was added. The mixture was washed 1 x 200 mL 1N NaOH, 1 x 200 mL H₂O, 1 x 200 mL brine, and dried (MgSO₄). The mixture was filtered and the solids washed 1 x 50 mL ethyl acetate. The filtrate was concentrated to approximately 250 mL. 500 mL toluene were added, and the mixture concentrated to approximately 500 mL. 500 mL *n*-heptane were added, the slurry was stirred 1 h, filtered through a Buchner funnel, and dried. cis-(2-Ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester was isolated as a white powder (45.04 g, 76%): mp 155-157 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.92 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.5 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.07 (d, 1H, J=12.5 Hz), 5.15 (d, 1H, J=12.5 Hz), 6.35 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H, J=1.9, 8.5 Hz), 7.4 (m, 5H), 7.70 (d, 1H, J=9.1 Hz); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 157.03, 149.02, 137.79, 128.82, 128.23, 128.03, 125.9 (q, J=270 Hz), 125.06, 123.50, 121.73, 115.2 (q, J=31.7 Hz), 113.33, 65.85, 52.09, 47.83, 34.02, 28.68, 9.93; DEPT spectrum: quaternary carbons δ 157.03, 149.02, 137.79, 125.9, 121.73, 115.2; CH carbons δ 128.82,

128.23, 128.03, 125.06, 123.50, 113.33, 52.09, 47.83; CH₂ carbons δ 65.85, 34.02, 28.68; CH₃ carbon δ 9.93; IR (drifts) 3430 (m), 3303 (s), 2951 (m), 1686 (vs), 1542 (vs), 1088 (vs); MS (APCI+) m/z (rel. intensity) 379 (M+H⁺, 53), 228 (100); Anal. Calcd for C₂₀H₂₁N₂O₂F₃: C, 63.48; H, 5.59; N, 7.40; Found: C, 63.69; H, 6.06, N, 7.36.

5

Example 4

cis-4-Benzoyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester

A three liter, four neck flask under nitrogen atmosphere was charged with cis-(2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid benzyl ester (96.0 g, 254 mmol, 1.0 equiv), dry dichloromethane (720 mL), and dry pyridine (103 mL, 1.27 mol, 5.0 equiv). A solution of ethyl chloroformate (121 mL, 1.27 mol, 5.0 equiv), in dry dichloromethane (240 mL), was added slowly over 4 h. The addition was exothermic and required a reflux condenser. Once the chloroformate addition was complete, the reaction was cooled in an ice bath and 1350 mL 1N NaOH were added. The mixture was stirred 15 min, then transferred to a separatory funnel. The layers were separated and the aqueous extracted 1 x 1L dichloromethane. The combined dichloromethane layers were washed 1 x 1350 mL 1N HCl, 1 x 1L saturated aq. NaHCO₃, 1 x 1L brine, and dried (Na₂SO₄). The mixture was filtered, and the filtrate concentrated to an orange oil. 570 mL abs. ethanol were added, and the solution was concentrated. The solids were dissolved in 1370 mL abs. ethanol. 570 mL H₂O were added dropwise over 45 min. The resultant thick slurry was stirred 18 h and filtered. The solids were washed with cold 7:3 abs. ethanol/water (1 x 250 mL, then 1 x 100 mL) and dried (vac oven, 45°C) to give cis-4-benzyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester as a white, crystalline solid (94.54 g, 83%): mp 92-96°C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.84 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.28 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.4 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.01 (d, 1H, J=9.2 Hz), 5.18 (m, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.5 (m, 2H), 7.57 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 155.97, 154.43, 139.44, 136.21, 134.33, 128.61, 128.33, 128.22, 126.32 (q, J=31.7 Hz), 126.18, 124.22, 124.19, 124.12 (q, J=273 Hz), 120.74, 120.70, 67.22, 62.24, 53.47, 46.79, 37.75, 28.25, 14.38, 9.78; DEPT spectrum: quaternary carbons δ 155.97, 154.43, 139.44, 136.21, 134.33, 126.32, 124.12; CH carbons δ 128.61,

10

15

20

25

30

15039109

41
~~42~~
~~43~~

128.33, 128.22, 126.18, 124.22, 124.19, 120.74, 120.70, 53.47, 46.79; CH₂ carbons δ 67.22, 62.24, 37.75, 28.25; CH₃ carbons δ 14.38, 9.78; IR (drifts) 3304 (s), 3067 (m), 3033 (m), 2982 (m), 2932 (m), 1723 (s), 1693 (s), 1545 (s); MS (APCI+) m/z (rel. intensity) 451 (M+H⁺, 2), 300 (100); Anal. Calcd for C₂₃H₂₅N₂O₄F₃: C, 61.33; H, 5.60; N, 6.22. Found: C, 61.07; H, 5.69; N, 6.22.

Example 5

cis-4-Amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester

A one liter, four neck flask under nitrogen atmosphere was charged with cis-4-benzyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (40.1 g, 89 mmol, 1.0 equiv), methanol (400 mL), and ammonium formate (14.0 g, 223 mmol, 2.5 equiv). 10% Pd/C, 50% water wet (4.0 g) was added, and the slurry heated to 40° C over 1 h. After 1.5 h, the mixture was cooled to room temperature and filtered through Celite®. The cake was washed 2 x 100 mL methanol. The filtrate was concentrated to approximately 75 mL, transferred to a separatory funnel, and diluted with 400 mL ethyl acetate. The mixture was washed 1 x 125 mL saturated aq. NaHCO₃, 1 x 100 mL brine, and dried (Na₂SO₄). The mixture was filtered and the filtrate concentrated to a clear oil. The oil was crystallized from 100 mL n-heptane to give cis-4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester as a white crystalline solid (26.05 g, 93%): mp 61.5-63.5° C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.79 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.24 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 1.51 (br s, 2H), 1.62 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.66 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 154.6, 139.3, 138.9, 126.3 (q, J=32 Hz), 125.7, 124.3 (q, J=271 Hz), 123.5, 119.8, 61.96, 54.16, 46.91, 41.50, 28.85, 14.38, 9.60; DEPT spectrum: quaternary carbons δ 154.6, 139.3, 138.9, 126.3, 124.3; CH carbons δ 125.7, 123.5, 119.8, 54.16, 46.91; CH₂ carbons δ 61.96, 41.50, 28.85; CH₃ carbons δ 14.38, 9.60; IR (drifts) 3350 (s), 3293 (m), 2972 (s), 1697 (vs); MS (ES+) m/z (rel. intensity) 358 (M+H+CH₃CN⁺, 55), 317 (M+H⁺, 7), 300 (100); Anal. Calcd for C₁₅H₁₉N₂O₂F₃: C, 56.96; H, 6.06; N, 8.86. Found: C, 56.86; H, 6.28; N, 8.82.

Example 6

(-)(2R, 4S)-4-Amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester hemi-(-)-dibenzoyl-L-tartrate salt

A one liter flask under nitrogen atmosphere was charged with *cis*-4-benzyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (24.0 g, 75.9 mmol, 1.0 equiv) and (-) dibenzoyl-L-tartaric acid (anhydrous) (27.19 g, 75.9 mmol, 1.0 equiv). 300 mL of approximately 97% ethanol (prepared by adding 10.5 mL H₂O to 500 mL absolute ethanol, mixing, and measuring out 300 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 18 h, then filtered. The solids were washed 1 x 48 mL approximately 97% ethanol, and dried to give (-) (2R, 4S)-4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester hemi-(-)-dibenzoyl-L-tartrate salt as a white crystalline solid (14.77 g, 39%): mp 189.5-191.5 °C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.62 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.16 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.3 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 4.1 (m, 4H), 5.63 (s, 1H, methine proton in DBTA), 7.47 (m, 2H, DBTA aromatic H's), 7.6 (m, 3H, DBTA aromatic H's), 7.68 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.2 (br s, NH₃⁺, did not integrate); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 169.85, 165.53, 154.10, 140.14, 134.59, 133.51, 130.74, 129.69, 128.98, 126.74, 124.82 (q, J=31.7 Hz), 124.69 (q, J=27.1 Hz), 124.50, 120.90, 74.49, 62.14, 53.51, 45.94, 38.81, 28.23, 14.63, 9.58; DEPT spectrum: quaternary carbons δ 169.85, 165.53, 154.10, 140.14, 134.59, 130.74, 124.82, 124.69; CH carbons δ 133.51, 129.69, 128.98, 126.74, 124.50, 120.90, 74.49, 53.51, 45.94; CH₂ carbons δ 62.14, 38.81, 28.23; CH₃ carbons δ 14.63, 9.58; IR (drifts) 3278 (m), 2400-3100 (broad), 1703 (vs); MS (ES+) m/z (rel. intensity) 358 (M+H+CH₃CN⁺, 55), 317 (M+H⁺, 7), 300 (100); Anal. Calcd for C₁₆H₁₈N₂O₂F₃·C₈H₇O₄: C, 58.18; H, 5.29; N, 5.65. Found: C, 57.99; H, 5.15; N, 5.64; Chiral HPLC: mobile phase 950:50:2 n-hexane:2-propanol:HOAc, flow rate 1.50 mL/min, column temp 40°C, chiralpak™ AD 4.6 x 250 mm, sample concentration approximately 0.5 mg/mL in approximately 1:1 n-hexane:2-propanol. Authentic racemate shows retention times of 7.5 min and 10.0 min. (-) (2R, 4S)-4-Amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester hemi-(-)-dibenzoyl-L-tartrate salt: 10.0 min, 88.9%, 7.5 min <<1%, 2.0 min (solvent front) 11.1%; [α]_D = -153 (c=1.07, CH₃OH).

Example 7

(-)-(2R, 4S)-4-(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester tosylate salt
 (-) (2R, 4S)-4-Amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester hemi-(-)-dibenzoyl-L-tartrate salt (13.0 g, 26.2 mmol, 1.0 equiv) was

43
H

suspended in 1,2-dichloroethane (260 mL) in a 500 mL separatory funnel. The mixture was washed 1 x 65 mL 1N NaOH, 1 x 65 mL brine, and dried (MgSO₄). The mixture was filtered, concentrated to approximately 80 mL, and transferred to a 250 mL three neck flask. 3,5-Bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (4.53 mL, 27.5 mmol, 1.05 equiv) was added, and the mixture stirred 1 h at room temperature under nitrogen atmosphere. Sodium triacetoxyborohydride (11.1 g, 52.4 mmol, 2.0 equiv) was added in one portion, and the white slurry was stirred 18 h. 50 mL 1,2-dichloroethane and 50 mL 2N NaOH were added, and the aqueous layer extracted 2 x 50 mL 1,2-dichloroethane. The combined organic extracts were washed 1 x 31 mL 1N HCl, 1 x 50 mL saturated aq. NaHCO₃, 1 x 50 mL brine, and dried (Na₂SO₄). The mixture was filtered and concentrated to a clear oil. The oil was dissolved in methanol (71 mL). *p*-Toluenesulfonic acid monohydrate (5.23 g, 27.5 mmol, 1.05 equiv) was added. After 5 min, 284 mL isopropyl ether was added. The solution was concentrated to approximately 35 mL, transferred to a 500 mL three neck flask (mech. stirrer), and diluted with 284 mL isopropyl ether. A thick white slurry formed in 10 minutes. After stirring 3 h, the slurry was filtered and the cake washed 2 x 70 mL isopropyl ether. After drying, (-)-(2R, 4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester tosylate salt was isolated as a white powder (16.18 g, 86% overall): mp 191-192°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.78 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.5 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.42 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.7 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 9.58 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 154.00, 145.46, 140.21, 138.39, 135.33, 132.51, 131.62, 130.79 (q, J=33.2 Hz), 128.49, 127.40, 125.82, 125.36, 124.99 (q, J=31.7 Hz), 124.59 (q, J=27.1 Hz), 123.69 (q, J=27.3 Hz), 123.44, 120.33, 62.32, 53.99, 53.79, 47.98, 33.30, 28.61, 21.13, 14.63, 9.58; DEPT spectrum: quaternary carbons δ 154.00, 145.46, 140.21, 138.39, 135.33, 130.79, 124.99, 124.59, 123.69; CH carbons δ 132.51, 131.62, 128.49, 127.40, 125.82, 125.36, 123.44, 120.33, 53.99, 53.79; CH₂ carbons δ 62.32, 47.98, 33.30, 28.61; CH₃ carbons δ 21.13, 14.63, 9.58; IR (drifts) 2300-3100 (broad), 2974 (m), 2731 (m), 2620 (m), 2455 (m), 1714 (s), 1621 (m), 1283 (vs), 1169 (vs), 1126 (vs); MS (ES+) m/z (rel. intensity) 584 (M+H+CH₃CN⁺, 100), 543 (M+H⁺, 80); Anal. Calcd for C₂₄H₂₃N₂O₂F₉·C₇H₉O₃S: C, 52.11; H, 4.37; N, 11.43.

20150511 11:20:09

44
44

3.92. Found: C, 52.15; H, 4.22; N, 3.69; $[\alpha]_D = -77.9$ ($c = 1.05$, CH_3OH).

Example 8

(-)-(2R, 4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester mono ethanolate

- 5 Na_2CO_3 (s) (6.75 g, 63.7 mmol, 3.5 equiv) was added to a room temperature solution of (-)-(2R, 4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester tosylate salt (13.0 g, 18.2 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (130 mL). Methyl chloroformate (3.51 mL, 45.5 mmol, 2.5 equiv) was added neat, dropwise over 2 min. After 24 h, the mixture was
- 10 concentrated to 65 mL, diluted with 260 mL ethyl acetate, and transferred to a separatory funnel. The mixture was washed 1 x 90 mL 1N HCl (CO_2 evolution), 1 x 90 mL saturated aq. NaHCO_3 , 1 x 90 mL brine, and dried (MgSO_4). Filtration and concentration of filtrate afforded a clear oil, which was costripped 3 x 33 mL 2B ethanol. The oil was dissolved in 33 mL 2B ethanol and seeded with a few milligrams
- 15 of (-)-(2R, 4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester mono ethanolate. After stirring 18 h at room temperature, the slurry was filtered and dried to give (-)-(2R, 4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester mono
- 20 ethanolate as a white crystalline powder (8.66 g, 74%): mp 54-58 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 55°C) δ 0.73 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.20 (t, EtOH), 1.27 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.42 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 2.25 (br s, 1H), 3.67 (q, EtOH), 3.79 (s, 3H), 4.2 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 5.2 (br s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.73 (s, 2H), 7.78 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 157.74, 154.37,
- 25 141.73, 140.05, 133.83, 132.14 (q, $J=33$ Hz), 126.94, 124.49, 123.96 (q, $J=273$ Hz), 123.13 (q, $J=273$ Hz), 121.31, 119.17, 62.29, 58.28, 54.42, 53.71, 53.08, 46.67, 37.01, 29.02, 18.29, 14.32, 9.22, (note: the fourth quartet appears to be buried under the δ 126.94 peak, with J approximately 32 Hz); DEPT spectrum: quaternary carbons δ 157.74, 154.37, 141.73, 140.05, 133.83, 132.14, 123.96, 123.13; CH carbons δ
- 30 126.94, 124.49, 121.31, 119.17, 54.42, 53.08; CH_2 carbons δ 62.29, 58.28, 46.67, 37.01, 29.02; CH_3 carbons δ 53.71, 18.29, 14.32, 9.22; IR (drifts) 3489 (s), 2974 (s), 2884 (m), 1701 (vs), 1280 (vs), 1131 (vs); MS (ES+) m/z (rel. intensity) 601 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100); Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_6\cdot\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$: C, 52.01; H, 4.83; N, 4.33. Found: C,

00158051 113099

45
7/6

51.84; H, 4.54; N, 4.33; chiral HPLC: mobile phase 950:50:2 n-hexane:2-propanol:HOAc, flow rate 1.0 mL/min, 254 nm, chiralpak AD 4.6 x 250 mm, column temp 40°C, sample concentration approximately 0.5 mg/mL in 90:10 n-hexane:2-propanol, authentic racemate retention times 3.6 and 4.6 min. (-)-(2R, 4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester mono ethanolate shows 4.6 min, 99.1% and 3.6 min, not detected; $[\alpha]_D = -93.3$ (c = 1.08, CH₃OH).

Example 9

Anhydrous. (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester.

A 2.6g portion of 4(S)-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2(R)-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (a mixture of predominantly amorphous material with traces of ethanolate crystalline form; the title compound was also prepared in an analogous manner starting from pure amorphous or pure ethanolate material) was charged to 13 milliliters of hexanes and heated to effect a solution at about 60°C. The heat was removed and the reaction was allowed to cool to ambient over a one hour period. The reaction was seeded with anhydrous (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and granulated for eighteen hours under ambient conditions. Alternately, the anhydrous crystals may be prepared from hexanes without seeding. The product was collected by filtration and air dried. The isolated product X-ray pattern matched the calculated powder pattern.

Density: 1.406

Crystal System: Trigonal

Microscopy: Well formed rods and equant (fractured rods) crystals demonstrating high birefringence when viewed across the C axis. Being in the Trigonal crystal system the crystals do not demonstrate birefringence when viewed down the C axis. The crystals demonstrate a cleavage plane perpendicular to the C axis.

Fusion Microscopy: In Type A oil——dissolution at 50°C.

Dry———clear melt at 86°C.

NMR: No trace of ethanolate

Degree of crystallinity: Highly crystalline

50168051-113000

46
#

Hygroscopicity: Non-hygroscopic at 100% relative humidity over 48 hours.

Appearance: Free flowing white powder.

The X-Ray diffraction d-spacing is provided in Table 2.

60168051-113098

47
11/1

TABLE 2

Anode: CU – Wavelength 1: 1.54056 Wavelength 2: 1.54439 (Rel Intensity: 0.500)
Range #1 – Coupled: 3.000 to 40.000 StepSize: 0.040 StepTime: 1.00
Smoothing Width: 0.300 Threshold: 1.0

5

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
11.21659	34.8	5.52958	60.0	4.04469	36.6
10.50618	12.0	5.39152	75.7	3.89345	39.6
9.66890	11.0	5.24818	80.5	3.72038	80.7
8.88669	4.1	4.84992	13.2	3.64330	15.0
7.31083	3.7	4.44170	100.0	3.49463	5.9
6.34185	56.4	4.32558	16.8	3.44831	7.2
6.09484	5.9	4.25150	31.0	3.33631	14.7
5.92806	38.4	4.08413	42.7	3.22157	6.7

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
3.16983	8.3	2.57207	8.5
3.11870	14.0	2.49503	3.6
2.96985	16.3	2.44562	
2.87051	8.7	2.42250	
2.81002	6.8	2.38844	
2.75539	6.8	2.36135	
2.70226	3.6	2.32612	
2.64524	8.9		

Example 10

10

Monoethanolate, (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-aminol-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester.

15

4.0 grams of (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, were dissolved in 3.5 ml ethanol and sonicated for two minutes to complete dissolution. A white solid formed to which 10 ml ethanol was added and stirred at ambient temperature overnight. A white powder was filtered and collected on 0.22 µm LS filter paper followed by washing with about 15 ml. ethanol. The isolated product X-ray pattern matched the calculated powder pattern.

20

Density: 1.402

Crystal System: orthorhombic

Microscopy: crystalline needles with moderate birefringence.

Fusion Microscopy: In Type A oil—melt and dissolution at 43°C with loss of water

Dry—————clear melt at 43°C

50168051 113099

48
b/f

NMR: shows ethanol of solvation

Degree of crystallinity: highly crystalline

Hygroscopicity: non-hygroscopic

Appearance: free-flowing white power

- 5 The X-Ray diffraction d-spacing is provided in Table 3.

TABLE 3

Anode: CU – Wavelength 1: 1.54056 Wavelength 2: 1.54439 (Rel Intensity: 0.500)

Range #1 – Coupled: 3.000 to 40.000 StepSize: 0.040 StepTime: 1.00

- 10 Smoothing Width: 0.300 Threshold: 1.0

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
22.15759	37.6	5.69284	6.9	4.18443	23.3
8.61222	15.1	5.45839	5.8	4.03073	30.9
8.15185	9.5	5.19975	19.0	3.96396	33.9
7.83462	47.0	4.90695	53.6	3.83314	35.0
7.47295	100.0	4.68527	42.1	3.77447	40.8
7.00403	9.6	4.60453	18.9	3.72125	33.1
6.46476	17.2	4.38780	16.3	3.62106	26.6
6.23035	14.8	4.30354	19.7	3.52462	17.1
5.90921	7.9				

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
3.44170	12.6	2.77147	5.0
3.35282	6.7	2.70399	7.5
3.25110	11.7	2.63859	4.6
3.12884	5.7	2.53872	6.4
3.03164	4.4	2.49493	5.3
2.94892	5.8	2.47186	5.0
2.86953	4.2	2.34837	4.7
	4.3	2.26951	4.1
2.79318			

Example 11

- 15 Anhydrous (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester.
A crude solution of approximately 42 g of (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester in 500 ml of ethyl acetate (obtained via the process described in Example 8) was concentrated under vacuum to a volume of 100-135 ml.
20 The remaining ethyl acetate was displaced with 3 X 220 ml 2B EtOH to a final volume

50168051-113089

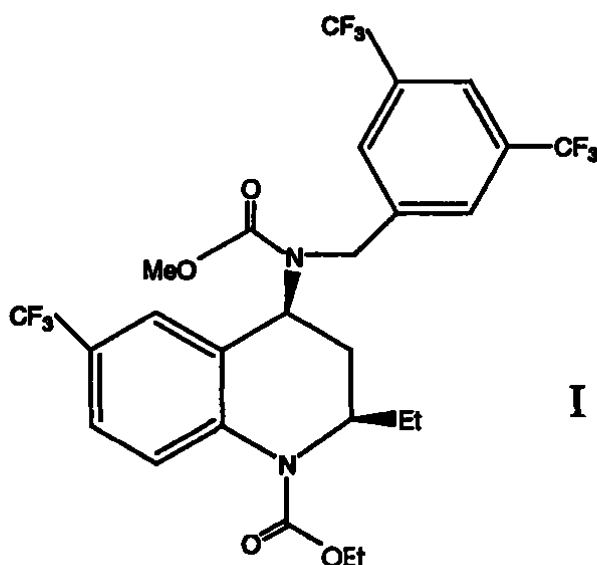
49
58

of 100-135 ml. This solution was seeded with a crystal of anhydrous (-)-(2R,4S)-4-
[(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-
dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester. After stirring 18 hr at room
temperature the slurry was filtered and vacuum dried to give 19.81 g of anhydrous (-)-
5 (2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethylbenzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-
trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester. The melting
point behaviour was the same as the material prepared via Example 9 confirming the
anhydrous nature of the material.

60168051 113000

CLAIMS

1. A crystalline form of the compound of formula I



- 5
2. A crystal which is anhydrous [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester.
3. A crystal which is the ethanolate of [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester.
- 10
4. A crystal of claim 1 which is the anhydrous crystal having the x-ray powder diffraction d-spacing

15

51
1/2

Anode: CU - Wavelength 1: 1.54056 Wavelength 2: 1.54439 (Rel Intensity: 0.500)
Range #1 - Coupled: 3.000 to 40.000 StepSize: 0.040 StepTime: 1.00
Smoothing Width: 0.300 Threshold: 1.0

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
11.21659	34.8	5.52858	60.0	4.04469	36.6
10.50818	12.0	5.39152	75.7	3.89345	39.6
9.66890	11.0	5.24818	80.5	3.72038	80.7
8.88669	4.1	4.84992	13.2	3.64330	15.0
7.31083	3.7	4.44170	100.0	3.49463	5.9
6.34185	56.4	4.32558	16.8	3.44831	7.2
6.09484	5.9	4.25150	31.0	3.33631	14.7
5.92806	38.4	4.08413	42.7	3.22157	6.7

5

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
3.16983	8.3	2.57207	8.5
3.11970	14.0	2.49503	3.6
2.96985	16.3	2.44562	
2.87051	8.7	2.42250	
2.81002	6.8	2.38844	
2.75539	6.8	2.36135	
2.70226	3.6	2.32612	
2.64524	8.9		

501605 11089

7

Anode: CU – Wavelength 1: 1.54056 Wavelength 2: 1.54439 (Rel Intensity: 0.500)
Range #1 – Coupled: 3.000 to 40.000 StepSize: 0.040 StepTime: 1.00
Smoothing Width: 0.300 Threshold: 1.0

10

d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)
3.44170	12.6	2.77147	5.0
3.35282	6.7	2.70399	7.5
3.25110	11.7	2.63859	4.6
3.12884	5.7	2.53872	6.4
3.03164	4.4	2.49493	5.3
2.94892	5.8	2.47186	6.0
2.86853	4.2	2.34837	4.7
	4.3	2.26951	4.1
2.79318			

15

7. The pharmaceutical composition as recited in claim 6 wherein the pharmaceutical composition comprises an atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia, cardiovascular disorders, angina, ischemia, cardiac ischemia, stroke, myocardial infarction, reperfusion injury, angioplastic restenosis, hypertension, vascular

20

complications of diabetes, obesity or endotoxemia treating amount of the crystal of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

8. The pharmaceutical composition as recited in claim 6 for the treatment of atherosclerosis which comprises an atherosclerosis treating amount of a crystal of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

9. The pharmaceutical composition as recited in claim 8 wherein the atherosclerosis treating amount of the Formula I crystal is about 0.1 to 10 mg/kg/day, and the pharmaceutical composition was prepared by dissolving the crystal of claim 1 in a fatty oil.

10. The pharmaceutical composition as recited in claim 8 wherein the Formula I crystal is anhydrous.

11. The pharmaceutical composition as recited in claim 8 wherein the Formula I crystal is the ethanolate crystal.

12. A method of inhibiting CETP in a mammal in need thereof which comprises the administration of a CETP inhibiting amount of the Formula I crystal as recited in claim 1.

13. The method as recited in claim 12 comprising treating atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial-hypercholesterolemia, cardiovascular disorders, angina, ischemia, cardiac ischemia, stroke, myocardial infarction, reperfusion injury, angioplastic restenosis, hypertension, vascular complications of diabetes, obesity or endotoxemia by administering to a mammal, in need of such treatment a therapeutically effective amount of the Formula I crystal.

14. The method as recited in claim 13 wherein atherosclerosis is treated with an atherosclerosis treating amount of the Formula I crystal.

15. The method as recited in claim 14 wherein the atherosclerosis treating amount of the Formula I crystal is about 0.1 to 10 mg/kg/day and the Formula I crystal was dissolved in a fatty oil.

16. The method as recited in claim 15 wherein the Formula I crystal is anhydrous.

17. The method as recited in claim 15 wherein the Formula I salt is the ethanolate.

18. A process for preparing crystalline anhydrous [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-

50168051 113099

54
H

2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester comprising dissolving or mixing [2R,4S] 4-
[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-
dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester in hexanes at ambient temperature
for about 2 to about 24 hours wherein said precursor is not an anhydrous crystalline
5 form.

19. A process for preparing crystalline ethanolate [2R,4S] 4-[(3,5-bis-
trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-
2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester by dissolving or mixing [2R,4S] 4-[(3,5-bis-
trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-
10 2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester in ethanol/water at ambient temperature for
about 0.5 to about 18 hours wherein said precursor is not a crystalline ethanolate
form.

20. The process as recited in claim 19 wherein ethanol is used without water.

21. A process for preparing crystalline anhydrous [2R,4S] 4-[(3,5-bis-
15 trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-
2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester comprising dissolving or mixing [2R,4S] 4-
[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-
dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester in ethanol at ambient temperature
for about 2 to about 24 hours wherein said precursor is not an anhydrous crystalline
20 form.

5015 05113099

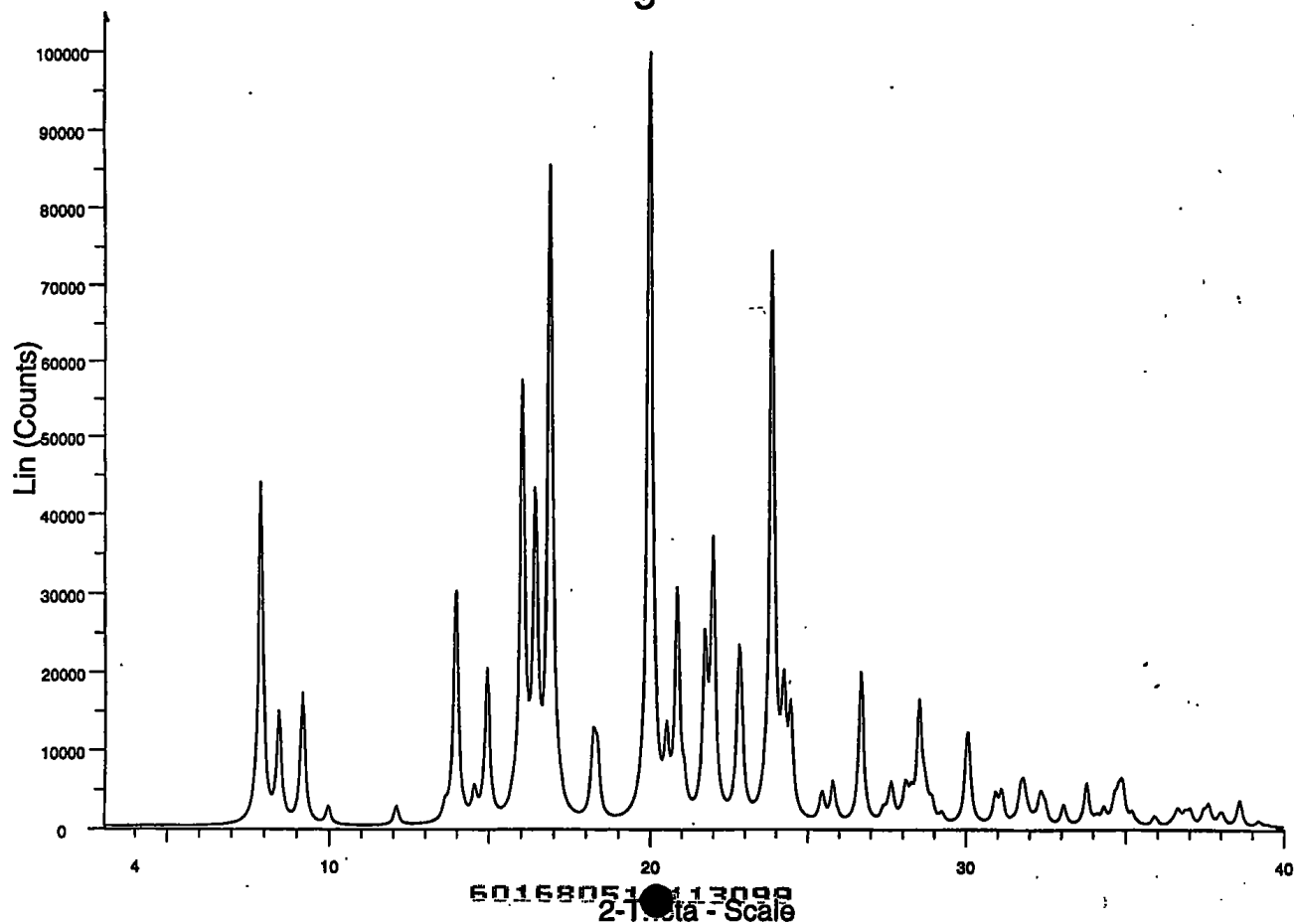
55
45

ABSTRACT

Crystalline forms of a CETP inhibitor, methods of making the crystals,
5 methods of using the crystals and pharmaceutical compositions containing the
crystals are disclosed.

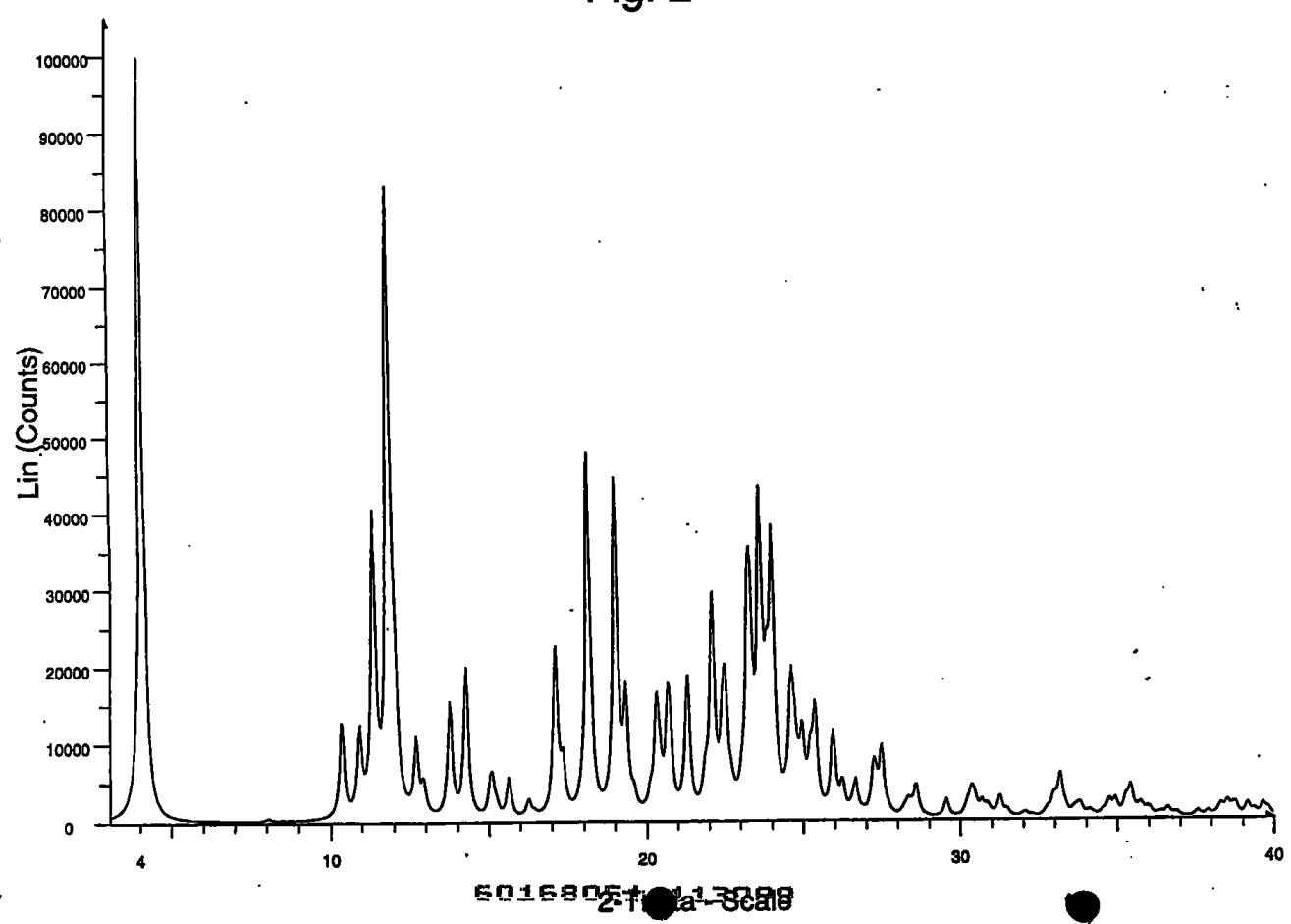
660ET-15089T09

Fig. 1



5

Fig. 2



CRISTAL DE 4-CARBOXAMINO-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA 2-
SUSTITUIDA

Antecedentes de la Invención

Esta invención se refiere a inhibidores de la proteína
5 de transferencia de colesteril éster (CETP), a
composiciones farmacéuticas que contienen tales inhibidores
y al uso de tales inhibidores para elevar ciertos niveles
de lípidos en plasma, incluyendo el colesterol asociado a
lipoproteínas de alta densidad (HDL), y para reducir otros
10 niveles de lípidos en plasma, tales como el colesterol
asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los
triglicéridos y, por consiguiente, para tratar enfermedades
afectadas por bajos niveles de colesterol HDL y/o altos
niveles de colesterol LDL y triglicéridos, tales como la
15 aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares en ciertos
mamíferos (es decir, los que tienen CETP en su plasma),
incluyendo los seres humanos.

Más particularmente, esta invención se refiere a
cristales de inhibidores de CETP, a composiciones
20 farmacéuticas que comprenden estos cristales, a un
procedimiento para preparar estos cristales y a
procedimientos de tratamiento de la aterosclerosis, la
obesidad y enfermedades y/o afecciones relacionadas con los
cristales.

25 La aterosclerosis, y la enfermedad de las arterias

59
/

coronarias (CAD) asociada con la misma, es la causa principal de mortalidad en el mundo industrializado. A pesar de los intentos de modificar los factores de riesgo secundarios (el hábito de fumar, obesidad y falta de
5 ejercicio) y el tratamiento de la dislipidemia con la modificación de la dieta y la terapia con fármacos, la enfermedad cardíaca coronaria (CHD) sigue siendo la causa más común de muerte en los Estados Unidos, donde las enfermedades cardiovasculares producen un 44% de todas las
10 muertes, estando un 53% de éstas asociadas con la enfermedad cardíaca coronaria aterosclerótica.

Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar esta afección está muy relacionado con ciertos niveles de lípidos en plasma. Aunque los niveles elevados de LDL-
15 colesterol pueden ser la forma más reconocida de dislipidemia, de ningún modo es el único contribuyente significativo asociado con los lípidos a la CHD. Un nivel bajo de HDL-colesterol también es un factor de riesgo conocido para la CHD (Gordon, D. J., y col.; "High-density
20 Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", Circulation, (1989), 79: 8-15).

Los altos niveles de colesterol LDL y de triglicéridos están correlacionados positivamente, mientras que los altos niveles de colesterol HDL están correlacionados
25 negativamente con el riesgo de desarrollar enfermedades

60
1/2

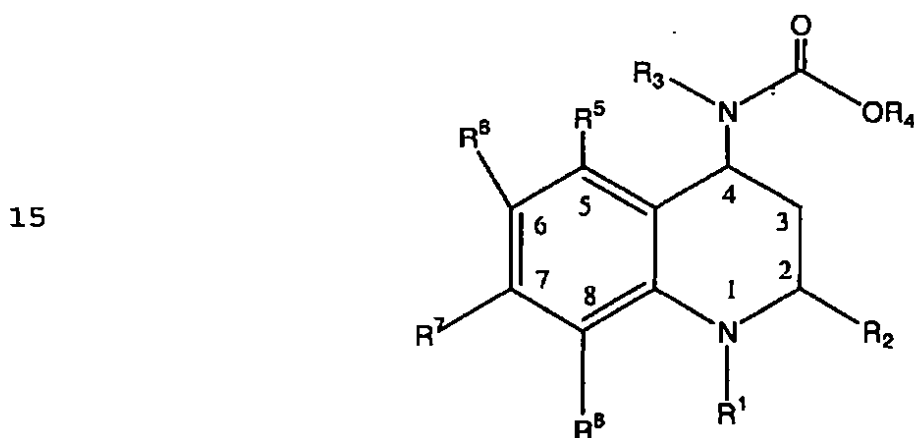
cardiovasculares. Así pues, la dislipidemia no es un perfil de riesgo unitario para la CHD, sino que ésta puede incluir una o más aberraciones de lípidos.

Entre los muchos factores que controlan los niveles en plasma de estos principios dependientes de enfermedades, la actividad de la proteína de transferencia del colesterol éster (CETP) afecta a las tres. El papel de esta glicoproteína plasmática de 70.000 daltons encontrada en varias especies animales, incluyendo los seres humanos, es la transferencia del colesterol éster y de los triglicéridos entre partículas de lipoproteínas, incluyendo las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los quilomicrones. El resultado neto de la actividad CETP es una reducción del colesterol HDL y un aumento del colesterol LDL. Se cree que este efecto sobre el perfil de lipoproteínas es pro-aterogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil de lípidos constituye un mayor riesgo de CHD.

No existe ninguna terapia totalmente satisfactoria para elevar las HDL. La niacina puede aumentar significativamente las HDL, pero tiene problemas graves de tolerancia que reducen la aceptación. Los fibratos y los inhibidores de la HMG CoA reductasa elevan sólo modestamente el HDL-C (~10-12%). Como resultado, existe una

necesidad médica significativa no satisfecha de un agente que demuestre una buena tolerancia y que pueda elevar significativamente los niveles de HDL en plasma, invirtiendo o ralentizando de esta forma la progresión de la aterosclerosis.

La solicitud de patente de Estados Unidos, cedida comúnmente, con el número de serie 09/391.152, presentada el 7 de septiembre de 1999, titulada 4-CARBOXAMINO-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS 2-SUSTITUIDAS, cuya descripción se incorpora en el presente documento por referencia, se refiere a compuestos de la siguiente fórmula general:



20 Específicamente, se describe el compuesto éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico.

Así pues, aunque existe una diversidad de terapias contra la aterosclerosis, sigue existiendo la necesidad y

62
#

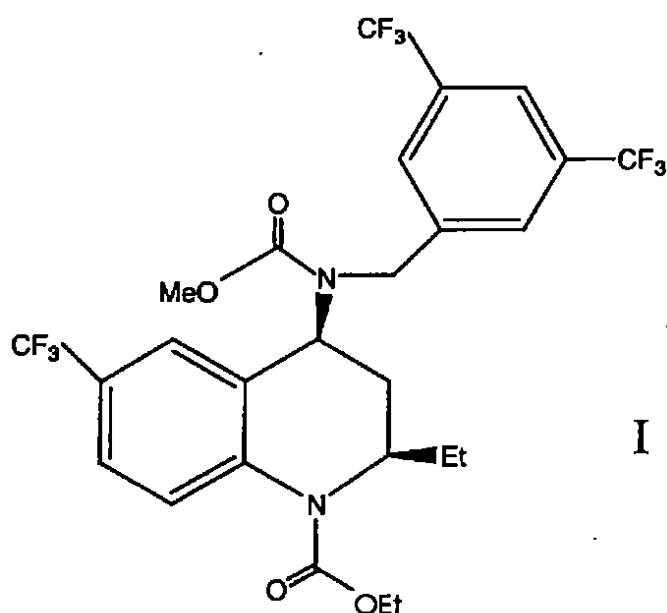
la búsqueda continua en este campo de la técnica de terapias alternativas.

Resumen de la Invención

Esta invención se refiere a un cristal de Fórmula I

5

10



15

De forma alternativa, un cristal de la Fórmula I anterior recibe el nombre de éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un cristal anhidro de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere al cristal anhidro correspondiente que tiene el modelo de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 1.

25

Otro aspecto de esta invención se refiere a un cristal de etanolato de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere al correspondiente cristal de etanolato que tiene el modelo de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 2.

Una dosis preferida es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg/día de un cristal de Fórmula I. Una dosis especialmente preferida es de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg/día de un cristal de Fórmula I.

En el texto de este documento que incluye los siguientes procedimientos, composiciones farmacéuticas, combinaciones y estuches, se hace referencia a un cristal de Fórmula I. Aunque se entiende que si el cristal está en disolución la forma cristalina no está presente (en contraste a lo que ocurre, por ejemplo, con una formulación seca en forma de comprimidos), los siguientes procedimientos, composiciones farmacéuticas, combinaciones y estuches pretenden incluir un procedimiento o formulación resultante del uso de tal cristal (por ejemplo, mediante la administración de una cápsula de gelatina que incluya una disolución de formulación en aceite del cristal).

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para el tratamiento de la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia,

hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, reestenosis
5 angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero (incluyendo un ser humano, tanto hombres como mujeres) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad para el tratamiento de la
10 aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia
15 cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un
20 procedimiento para el tratamiento de la aterosclerosis en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad para tratar la aterosclerosis de un cristal de Fórmula I.

25 Otro aspecto de esta invención se refiere a un

procedimiento para el tratamiento de una enfermedad vascular periférica en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad para tratar la
5 enfermedad vascular periférica de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la dislipidemia en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal
10 tratamiento de una cantidad para tratar la dislipidemia de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la hiperbetalipoproteinemia en un mamífero (incluyendo un ser
15 humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad para tratar la hiperbetalipoproteinemia de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la
20 hipoalfalipoproteinemia en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad para tratar la hipoalfalipoproteinemia de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un
25 procedimiento para el tratamiento de la hipercolesterolemia

en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad para tratar la hipercolesterolemia de un cristal de Fórmula I.

5 Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad para tratar la
10 hipertrigliceridemia de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal
15 tratamiento de una cantidad para tratar la hipercolesterolemia familiar de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de trastornos cardiovasculares en un mamífero (incluyendo un ser humano)
20 mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad para tratar trastornos cardiovasculares de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la angina en un
25 mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la

administración a un mamífero en necesidad de tal
tratamiento de una cantidad para tratar la angina de un
cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un
5 procedimiento para el tratamiento de la isquemia en un
mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la
administración a un mamífero en necesidad de tal
tratamiento de una cantidad para tratar la enfermedad
isquémica de un cristal de Fórmula I.

10 Otro aspecto de esta invención se refiere a un
procedimiento para el tratamiento de la isquemia cardíaca
en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la
administración a un mamífero en necesidad de tal
tratamiento de una cantidad para tratar la isquemia
15 cardíaca de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un
procedimiento para el tratamiento de la apoplejía en un
mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la
administración a un mamífero en necesidad de tal
20 tratamiento de una cantidad para tratar la apoplejía de un
cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un
procedimiento para el tratamiento del infarto de miocardio
en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la
25 administración a un mamífero en necesidad de tal

67
\$
/

J

tratamiento de una cantidad para tratar el infarto de miocardio de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la lesión de
5 reperfusión en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad para tratar la lesión de reperfusión de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un
10 procedimiento para el tratamiento de la reestenosis angioplástica en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad para tratar la reestenosis angioplástica de un cristal de Fórmula I.

15 Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la hipertensión en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal
20 tratamiento de una cantidad para tratar la hipertensión de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de las complicaciones vasculares de la diabetes en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en
25 necesidad de tal tratamiento de una cantidad para tratar

las complicaciones vasculares de la diabetes de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la obesidad en un
5 mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad para tratar la obesidad de un cristal de Fórmula I.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un
10 procedimiento para el tratamiento de la endotoxemia en un mamífero (incluyendo un ser humano) mediante la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad para tratar la endotoxemia de un cristal de Fórmula I.

15 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones
20 farmacéuticas para el tratamiento de la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares,
25 angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de

miocardio, lesión de reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad
5 terapéuticamente eficaz de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la aterosclerosis en
10 un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la aterosclerosis de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones
15 farmacéuticas para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la enfermedad vascular periférica de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la dislipidemia en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la dislipidemia de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente
25 farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hiperbetalipoproteinemia en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la
5 hiperbetalipoproteinemia de un cristal de Fórmula I, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la
10 hipoalfalipoproteinemia en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la hipoalfalipoproteinemia de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hipercolesterolemia en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la hipercolesterolemia de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente
20 farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la
25 hipertrigliceridemia de un cristal de Fórmula I y un

72
7/

excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la hipercolesterolemia familiar de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la angina en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la angina de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la isquemia en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la isquemia de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la isquemia cardíaca en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la isquemia cardíaca de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente

farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la apoplejía en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una
5 cantidad para tratar la apoplejía de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento del infarto de miocardio
10 en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar el infarto de miocardio de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones
15 farmacéuticas para el tratamiento de la lesión de reperfusión en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la lesión de reperfusión de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones
20 farmacéuticas para el tratamiento de la reestenosis angioplástica en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la reestenosis angioplástica de un cristal de Fórmula I y un excipiente,
25 vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la hipertensión en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la hipertensión de un cristal de
5 Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de las complicaciones vasculares de la diabetes en un mamífero (incluyendo un ser
10 humano), que comprenden una cantidad para tratar las complicaciones vasculares de la diabetes de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a composiciones
15 farmacéuticas para el tratamiento de la obesidad en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprenden una cantidad para tratar la obesidad de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la endotoxemia en un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende una cantidad para tratar la endotoxemia de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente
25 farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica de combinación que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un
5 cristal de Fórmula I;

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la secreción de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP)/ApoB, un activador de PPAR, un inhibidor
10 de la recaptación de ácidos biliares, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares; y/u, opcionalmente,
15 un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico.

Entre los segundos compuestos se prefiere un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B.

Un inhibidor particularmente preferido de la HMG-CoA
20 reductasa es la lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina o rivastatina.

Otro aspecto de esta invención es un procedimiento para el tratamiento de la aterosclerosis en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que padece
25 aterosclerosis

75
A

un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un cristal de Fórmula I; y

un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la secreción de MTP/ApoB, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante de ácidos biliares, donde las cantidades del primer y el segundo compuesto producen un efecto terapéutico.

Un aspecto preferido del procedimiento anterior es aquel en el que el segundo compuesto es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B.

Un aspecto particularmente preferido del procedimiento anterior es aquel en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina o rivastatina.

Otro aspecto más de esta invención es un estuche que comprende:

- a. un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un cristal de Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b. un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un

inhibidor de la secreción de MTP/Apo B, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un
5 secuestrante de ácidos biliares, y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y

c. medios para contener dichas primera y segunda formas de dosificación unitarias, donde las cantidades del
10 primer y del segundo compuesto proporcionan un efecto terapéutico.

Un segundo compuesto preferido es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o un inhibidor de la secreción de MTP/Apo B.

15 Un inhibidor de la HMG-CoA reductasa particularmente preferido es la lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina o rivastatina.

La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar éster etílico del ácido
20 [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro cristalino mediante la disolución o mezcla del éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-
25 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en

presencia de un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente hexanos.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para preparar éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en forma de etanolato cristalino mediante la disolución o mezcla del éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en etanol/agua, a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 18 horas. Preferiblemente, el etanol se usa sin agua.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para preparar éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro cristalino, que comprende disolver o mezclar el éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en etanol, a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas.

Debe indicarse que como los cristales anhidros y de etanolato tienen diferentes niveles de energía, la siembra

79
✱

con los cristales anhidros o de etanolato puede determinar la forma cristalina aislada resultante. Como se sabe en la técnica, la presencia de cristales seminales en el aire de un laboratorio puede ser una "siembra" suficiente. En una
5 realización, pueden obtenerse cristales anhidros usando hexanos, y los cristales anhidros resultantes pueden usarse para sembrar la producción de más cristales anhidros en etanol.

Como se usa en este documento, se entiende que el
10 término mamíferos se refiere a todos los mamíferos que contienen CETP en su plasma, por ejemplo, conejos y primates tales como los monos y los seres humanos. Ciertos mamíferos distintos, por ejemplo, perros, gatos, vacas, cabras, ovejas y caballos no contienen CETP en su plasma y,
15 por lo tanto, no se incluyen en esta invención.

El término etanolato se refiere a un etanol de solvatación.

El término "tratamiento" o "tratar", como se usa en este documento, incluye el tratamiento preventivo (por
20 ejemplo, profiláctico) y paliativo.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende el soporte, vehículo, diluyente, excipientes y/o sales tienen que ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los
25 mismos.

Como se usan en este documento, las expresiones "disolvente inerte a la reacción" y "disolvente inerte" se refieren a un disolvente o mezcla de disolventes que no interaccionan con los materiales de partida, reactivos, 5 intermedios o productos de una manera que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

Se reconocerá que el compuesto de esta invención puede existir en forma marcada con radioisótopos, es decir, dicho compuesto puede contener uno o más átomos que contienen una 10 masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los radioisótopos de hidrógeno, carbono, fósforo, flúor y cloro incluyen ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. El compuesto de esta invención que contiene estos 15 radioisótopos y/u otros radioisótopos de otros átomos, está dentro del alcance de esta invención. Son particularmente preferidos los radioisótopos tritiados, es decir, ^3H y de carbono-14, es decir, ^{14}C , por su fácil preparación y detectabilidad. Un compuesto marcado con radioisótopos de 20 esta invención puede prepararse generalmente por procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Convenientemente, tales compuestos marcados con radioisótopos pueden prepararse realizando los procedimientos descritos en los Ejemplos presentados más 25 adelante, mediante la sustitución de un reactivo no marcado

81
7
46

con radioisótopos por un reactivo marcado con radioisótopos fácilmente adquirible.

En la memoria descriptiva y las reivindicaciones que describen la invención se harán evidentes otras
5 características y ventajas.

Breve Descripción de los Dibujos

La FIG. 1 es un modelo de difracción en polvo de rayos X característico que demuestra que el éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
10 metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro es cristalino. (Eje Vertical: Intensidad (CPS); Eje Horizontal: Dos Theta (grados)).

La FIG. 2 es el modelo de difracción en polvo de rayos
15 X característico del éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en forma de etanolato cristalino. Eje Vertical: Intensidad (CPS); Eje Horizontal: Dos Theta (grados)).

Descripción Detallada De La Invención

En general, el compuesto de esta invención puede obtenerse por procedimientos que incluyen procedimientos análogos conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en
25 este documento. Ciertos procedimientos para la fabricación

del compuesto de esta invención se proporcionan como características adicionales de la invención y se describen más adelante, incluyendo en los Ejemplos.

La forma amorfa del compuesto de esta invención, éster
5 etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, se prepara como se describe más adelante (véase el Ejemplo 1).

A partir del compuesto amorfo, puede prepararse una
10 forma cristalina anhidra del compuesto anterior mediante la recristalización en hexanos (disolvente compuesto de isómeros de hexano (por ejemplo, n-hexano, ciclohexano, metil pentano, etc.)), a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente de 60°C,
15 seguido típicamente de granulación, durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas, la filtración posterior del material y el secado al aire.

Como alternativa, el cristal anhidro puede prepararse a partir de la forma de etanolato cristalina (descrita más
20 adelante) utilizando procedimientos análogos al procedimiento inmediatamente anterior. Además, en este procedimiento el rendimiento puede mejorarse mediante destilación azeotrópica del etanol de los hexanos.

Una forma cristalina de etanolato del compuesto
25 anterior puede prepararse a partir del compuesto amorfo

mediante recrystalización en etanol/agua a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 18 horas.

- 5 Típicamente, el intervalo es de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 10% de etanol y de aproximadamente un 90% a aproximadamente un 97% de agua. Preferiblemente, la relación es de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 90% de etanol/agua.
- 10 Como alternativa, la forma etanolato cristalina puede prepararse utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente, pero usando etanol solo. Los materiales filtrados típicamente se granulan durante un período de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24
- 15 horas seguido de secado al aire.

La siguiente Tabla 1 detalla propiedades importantes para tres formas del éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico: la amorfa (A); y las dos formas de etanolato cristalino (B) y anhidro cristalino (C).

20

84
1/48

TABLA 1

	Estabilidad Térmica	Cristalinidad	Solubilidad	Estabilidad
Amorfo A	P.F. 21°C	No cristalino	El más soluble en medio acuoso	higroscópico
5 Etanolato B (Fig. 2)	Inicio de la fusión 45°C	Cristalino	Mayor solubilidad en medio acuoso que la forma Anhidra (C)	no higroscópico a una humedad relativa del 90% durante 24 horas
10 Anhidro C (Fig. 1)	P.F. 89-90°C	Cristalino	Menos soluble en agua	no higroscópico a humedades relativas del 80% y del 100% durante 3 días

Se pierde algo de etanol en un frasco cerrado en condiciones ambientales, pero sigue siendo cristalino.

El compuesto de la presente invención se puede
15 administrar por vía oral y, por consiguiente, se usa en combinación con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y adecuado para las formas de dosificación orales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas
20 inertes y soluciones estériles acuosas u orgánicas. El compuesto activo estará presente en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes como para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito más adelante. Así pues, para la
25 administración oral, el compuesto puede combinarse con un

H
X

excipiente o diluyente sólido o líquido adecuado para formar cápsulas, comprimidos, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares. Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener otros componentes tales como

5 aromatizantes, edulcorantes, excipientes y similares.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente

10 disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosificación unitaria es una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gel,

15 puede contener, además o en lugar de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un glicérido graso o mezclas de glicéridos grasos, tal como aceite de oliva o glicéridos Miglyol™ o Capmul™. Las formas de dosificación también pueden incluir suspensiones orales.

20 También pueden estar presentes otros materiales diversos como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambas sustancias. Un jarabe o elixir puede contener, además del

25 ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metil

y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante tal como aroma de cereza o de naranja.

El compuesto de la presente invención también puede administrarse por vía parenteral. Para la administración parenteral, el compuesto puede combinarse con medios estériles acuosos u orgánicos para formar soluciones o suspensiones inyectables. Las soluciones inyectables preparadas de esta manera después pueden administrarse por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma tiene que ser estéril y tiene que ser suficientemente fluida como para poder administrarse usando una jeringa. Tiene que ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y tiene que protegerse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, mediante incorporación de agentes esterilizantes en las composiciones o mediante irradiación o calentamiento de las composiciones, siendo tales procesos de irradiación o calentamiento tanto apropiados como compatibles con la

formulación del fármaco.

Otras formulaciones farmacéuticas pueden incluir, entre otras cosas, supositorios, comprimidos sublinguales, formas de dosificación tópica y similares, y pueden
5 prepararse de acuerdo con procedimientos aceptados comúnmente en la técnica.

Pueden usarse composiciones orales o parenterales de liberación controlada, de liberación sostenida o de liberación retrasada.

10 La dosis del compuesto de la presente invención que se administra, generalmente variará de acuerdo con principios bien conocidos en la técnica, teniendo en cuenta la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. En general, el compuesto se administrará a
15 un animal de sangre caliente (tal como un ser humano, un animal de ganado o una mascota) de forma que se reciba una dosis eficaz, normalmente una dosis diaria administrada en porciones unitarias o divididas, por ejemplo, una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100
20 mg/kg/día de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/día de peso corporal. Las dosis anteriores son ejemplos del caso medio; por supuesto, puede haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación superiores o
25 inferiores y tales desviaciones están dentro del alcance de

88
90

esta invención.

EJEMPLOS

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato de puntos de fusión Thomas Hoover o un aparato de DSC. A menos
5 que se indique otra cosa, para los espectros de RMN se usó CD_3Cl_3 . El microanálisis se realizó por Schwarzkopf Microanalytical Laboratory. Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron del mercado y se usaron sin purificación.

10 Ejemplo 1

Éster etílico del ácido *cis*-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico:

Una disolución del éster etílico del ácido *cis*-4-(3,5-
15 trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (2,0 g, 3,7 mmoles) y piridina (0,58 g, 7,4 mmoles) en 100 ml de diclorometano se enfrió en un baño de agua con hielo mientras se añadía lentamente cloroformiato de metilo (0,87 g, 9,2 mmoles).
20 Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó dos veces con una disolución de ácido clorhídrico 2N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío produciendo el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice
25 usando acetato de etilo al 5-10%/hexanos como eluyente

H

produciendo 1,8 g del producto del título. EM m/z 601 ($M^+ + 1$); ^1H RMN (mezcla coalescente de confórmeros, $CDCl_3$) δ 0,6-0,8 (m a, 3H), 1,2-1,3 (m a, 3H), 1,3-1,5 (m a, 2H), 1,6-1,75 (m a, 1H), 2,1-2,3 (m a, 1H), 3,7-3,9 (s a, 3H), 4,0-4,4 (m a, 4H), 5,0-5,6 (m a, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,4-7,6 (m a, 2H), 7,6-7,8 (m a, 3H).

Se preparó éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en una forma enriquecida ópticamente mediante resolución del correspondiente racemato, o un intermedio de su síntesis, usando procedimientos convencionales.

Ejemplo 2

(1-Benzotriazol-1-il-propil)-(4-trifluorometil-fenil)-amina

En un matraz de dos litros y cuatro bocas en atmósfera de nitrógeno se pusieron benzotriazol (36,96 g, 310 mmoles, 1,0 equiv.) y tolueno seco (400 ml). Se añadió durante un minuto una disolución a temperatura ambiente de 4-(trifluorometil)anilina (39,1 ml, 310 mmoles, 1,0 equiv.) y 50 ml de tolueno. Después se añadió durante 20 minutos una disolución a temperatura ambiente de propionaldehído (24,6 ml, 341 mmoles, 1,1 equiv.) y 50 ml de tolueno. Durante esta adición se produjo una exotermia de 23°C a 30°C. Después de agitar durante 24 h, se añadió n-heptano (500 ml) y la suspensión se agitó durante 1 h más. La

suspensión se filtró, los sólidos se lavaron con n-heptano (1 x 100 ml y después 1 x 200 ml) y se secaron. Se aisló (1-benzotriazol-1-il-propil)-(4-trifluorometil-fenil)-amina en forma de agujas blancas brillantes (81,3 g, 82%).

5 Después de 24 horas, se aisló un segundo lote a partir del filtrado (8,7 g, 9%). p.f. 130-132°C; ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0,82 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 2,25 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 6,80 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,35 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,88 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,99 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, $J =$

10 8,5 Hz); ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 149,32, 146,19, 131,46, 127,73, 126,8, 125,33 (d, $J = 270$ Hz), 124,44, 119,88, 118,27 (q, $J = 31,7$ Hz), 112,91, 111,56, 71,03, 28,08, 10,29; espectro DEPT: carbonos cuaternarios δ 149,32, 146,19, 131,46, 125,33, 118,27; carbonos CH δ

15 127,73, 126,8, 124,44, 119,88, 112,91, 111,56, 71,03; carbono CH_2 δ 28,08; carbono CH_3 δ 10,29; IR (dispersiones) 3292 (s), 3038 (m), 2975 (m), 1621 (s), 1331 (s), 1320 (s), 1114 (vs); Análisis Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{F}_3$: C, 59,99; H, 4,72; N, 17,49. Encontrado (primer lote): C, 60,16; H, 4,74; N, 17,86. Encontrado (segundo lote): C, 59,97; H, 4,66; N, 17,63.

20

Ejemplo 3

Éster bencílico del ácido cis-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)-carbámico

25 En un matraz de un litro y de cuatro bocas en

atmósfera de nitrógeno se pusieron éster bencílico del ácido N-vinil-carbámico (27,66 g, 156 mmoles, 1,0 equiv.) y tolueno seco (500 ml). Se añadieron (1-benzotriazol-1-il-propil)-(4-trifluorometil-fenil)-amina (50,0 g, 156 mmoles, 1,0 equiv.) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (297 mg, 1,56 mmoles, 0,01 equiv.) y la mezcla se calentó a 70°C. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación. Se añadió acetato de etilo (500 ml). La mezcla se lavó una vez con 200 ml de NaOH 1 N, una vez con 200 ml de H₂O y una vez con 200 ml de salmuera y se secó (MgSO₄). La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron una vez con 50 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró a aproximadamente 250 ml. Se añadieron 500 ml tolueno y la mezcla se concentró a aproximadamente 500 ml. Se añadieron 500 ml de n-heptano, la suspensión se agitó durante 1 h, se filtró a través de un embudo Buchner y se secó. El éster bencílico del ácido cis-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)-carbámico se aisló en forma de un polvo blanco (45,04 g, 76%): p.f. 155-157°C; ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0,92 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,5 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 5,07 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 5,15 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 6,35 (s, 1H), 6,61 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H, J = 1,9, 8,5 Hz), 7,4 (m, 5H), 7,70 (d, 1H, J = 9,1 Hz); ¹³C RMN (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 157,03,

149,02, 137,79, 128,82, 128,23, 128,03, 125,9 (q, J = 270 Hz), 125,06, 123,50, 121,73, 115,2 (q, J = 31,7 Hz), 113,33, 65,85, 52,09, 47,83, 34,02, 28,68, 9,93; espectro DEPT: carbonos cuaternarios δ 157,03, 149,02, 137,79, 125,9, 121,73, 115,2; carbonos CH δ 128,82, 128,23, 128,03, 125,06, 123,50, 113,33, 52,09, 47,83; carbonos CH₂ δ 65,85, 34,02, 28,68; carbono CH₃ δ 9,93; IR (dispersiones) 3430 (m), 3303 (s), 2951 (m), 1686 (vs), 1542 (vs), 1088 (vs); EM (APCI+) m/z (intensidad relativa) 379 (M+H⁺, 53), 228 (100); Análisis Calculado para C₂₀H₂₁N₂O₂F₃: C, 63,48; H, 5,59; N, 7,40; Encontrado: C, 63,69; H, 6,06; N, 7,36.

Ejemplo 4

Éster etílico del ácido cis-4-benciloxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico

En un matraz de tres litros y cuatro bocas en atmósfera de nitrógeno se pusieron éster bencílico del ácido cis-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)-carbámico (96,0 g, 254 mmoles, 1,0 equiv.), diclorometano seco (720 ml) y piridina seca (103 ml, 1,27 moles, 5,0 equiv.). Se añadió lentamente durante 4 h una disolución de cloroformiato de etilo (121 ml, 1,27 moles, 5,0 equiv.) en diclorometano seco (240 ml). La adición fue exotérmica y fue preciso un condensador de reflujo. Una vez completada la adición del cloroformiato, la reacción se

enfrió en un baño de hielo y se añadieron 1350 ml de NaOH 1N. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con 1 ml de 5 diclorometano. Las capas de diclorometano reunidas se lavaron una vez con 1350 ml de HCl 1 N, una vez con 1 l de NaHCO₃ acuoso saturado y una vez con 1 l de salmuera, y se secaron (Na₂SO₄). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta que se obtuvo un aceite naranja. Se 10 añadieron 570 ml de etanol absoluto y la disolución se concentró. Los sólidos se disolvieron en 1370 ml de etanol absoluto. Se añadieron gota a gota 570 ml de H₂O durante 45 minutos. La suspensión espesa resultante se agitó durante 18 h y se filtró. Los sólidos se lavaron con una mezcla 7:3 15 de etanol absoluto/agua (1 x 250 ml y después 1 x 100 ml) y se secaron (estufa al vacío, 45°C), dando el éster etílico del ácido cis-4-benciloxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en forma de un sólido cristalino blanco (94,54 g, 83%): p.f. 20 92-96°C; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,84 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 1,28 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,4 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 5,01 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 5,18 (m, 2H), 7,4 (m, 5H), 7,5 (m, 2H), 7,57 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 155,97, 154,43, 25 139,44, 136,21, 134,33, 128,61, 128,33, 128,22, 126,32 (q,

J = 31,7 Hz), 126,18, 124,22, 124,19, 124,12 (q, J = 273 Hz), 120,74, 120,70, 67,22, 62,24, 53,47, 46,79, 37,75, 28,25, 14,38, 9,78; espectro DEPT; carbonos cuaternarios δ 155,97, 154,43, 139,44, 136,21, 134,33, 126,32, 124,12; 5 carbonos CH δ 128,61, 128,33, 128,22, 126,18, 124,22, 124,19, 120,74, 120,70, 53,47, 46,79; carbonos CH₂ δ 67,22, 62,24, 37,75, 28,25; carbonos CH₃ δ 14,38, 9,78; IR (dispersiones) 3304 (s), 3067 (m), 3033 (m), 2982 (m), 2932 (m), 1723 (s), 1693 (s), 1545 (s); EM (APCI+) m/z 10 (intensidad relativa) 451 (M+H⁺, 2), 300 (100); Análisis Calculado para C₂₃H₂₅N₂O₄F₃: C, 61,33; H, 5,60; N, 6,22. Encontrado: C, 61,07; H, 5,69; N, 6,22.

Ejemplo 5

Éster etílico del ácido cis-4-amino-2-etil-6-
15 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico

En un matraz de un litro y cuatro bocas en atmósfera de nitrógeno se pusieron éster etílico del ácido cis-4-benciloxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (40,1 g, 89 mmoles, 1,0 equiv.), 20 metanol (400 ml) y formiato amónico (14,0 g, 223 mmoles, 2,5 equiv.). Se añadió Pd al 10%/C humedecido con agua al 50% (4,0 g) y la suspensión se calentó a 40°C durante 1 hora. Después de 1,5 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La torta se lavó 25 dos veces con 100 ml de metanol. El filtrado se concentró

a aproximadamente 75 ml, se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con 400 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó una vez con 125 ml de NaHCO₃ ac. saturado y una vez con 100 ml de salmuera y se secó (Na₂SO₄). La mezcla
5 se filtró y el filtrado se concentró hasta que se obtuvo un aceite transparente. El aceite se cristalizó en 100 ml de n-heptano dando éster etílico del ácido cis-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en forma de un sólido cristalino blanco (26,05 g, 93%): p.f.
10 61,5-63,5°C; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,79 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,24 (m, 4H), 1,42 (m, 1H), 1,51 (s a, 2H), 1,62 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,66 (m, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 154,6, 139,3, 138,9, 126,3 (q, J = 32 Hz), 125,7, 124,3 (q, J = 271 Hz), 123,5, 119,8, 61,96, 54,16, 46,91, 41,50, 28,85, 14,38, 9,60; espectro DEPT: carbonos cuaternarios δ 154,6, 139,3, 138,9, 126,3, 124,3; carbonos CH δ 125,7, 123,5, 119,8, 54,16, 46,91; carbonos CH₂ δ 61,96, 41,50, 28,85; carbonos CH₃ δ 14,38, 9,60; IR (dispersiones) 3350
15 (s), 3293 (m), 2972 (s), 1697 (vs); EM (ES+) m/z (intensidad relativa) 358 (M+H+CH₃CN⁺, 55), 317 (M+H⁺, 7), 300 (100); Análisis Calculado para C₁₅H₁₉N₂O₂F₃; C, 56,96; H, 6,06; N, 8,86. Encontrado: C, 56,86; H, 6,28; N, 8,82.

Ejemplo 6

25 Sal hemi-(-)-dibenzoil-L-tartrato del éster etílico del

96
✂

ácido (-) (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico

En un matraz de un litro en atmósfera de nitrógeno se pusieron éster etílico del ácido cis-4-
5 benciloxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (24,0 g, 75,9 mmoles, 1,0 equiv.) y ácido (-) dibenzoil-L-tartárico (anhidro) (27,19 g, 75,9 mmoles, 1,0 equiv.). Se añadieron 300 ml de etanol aproximadamente al 97% (preparado mediante la adición de
10 10,5 ml de H₂O a 500 ml de etanol absoluto, mezcla y medición de 300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se filtró. Los sólidos se lavaron una vez con 48 ml de etanol a aproximadamente el 97% y se secaron, dando sal hemi-(-)-dibenzoil-L-tartrato
15 del éster etílico del ácido (-) (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en forma de un sólido cristalino blanco (14,77 g, 39%): p.f. 189,5-191,5°C (desc.); ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0,62 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,16 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,3 (m, 3H), 2,5
20 (m, 1H), 4,1 (m, 4H), 5,63 (s, 1H, protón de metino en DBTA), 7,47 (m, 2H, H aromáticos DBTA), 7,6 (m, 3H, H aromáticos DBTA), 7,68 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,2 (s a, NH₃⁺, no integrado); ¹³C RMN (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 169,85, 165,53, 154,10, 140,14, 139,59, 133,51, 130,74, 129,69,
25 128,98, 126,74, 124,82 (q, J = 31,7 Hz), 124,69 (q, J = 271

97
~~98~~

Hz), 124,50, 120,90, 74,49, 62,14, 53,51, 45,94, 38,81, 28,23, 14,63, 9,58; espectro DEPT: carbonos cuaternarios δ 169,85, 165,53, 154,10, 140,14, 134,59, 130,74, 124,82, 124,69; carbonos CH δ 133,51, 129,69, 128,98, 126,74, 5 124,50, 120,90, 74,49, 53,51, 45,94; carbonos CH₂ δ 62,14, 38,81, 28,23; carbonos CH₃ δ 14,63, 9,58; IR (dispersiones) 3278 (m), 2400-3100 (ancho), 1703 (vs); EM (ES+) m/z (intensidad relativa) 358 (M+H+CH₃CN⁺, 55), 317 (M+H⁺, 7), 300 (100); Análisis Calculado para C₁₅H₁₉N₂O₂F₃·C₉H₇O₄: C, 10 58,18; H, 5,29; N, 5,65. Encontrado: C, 57,99; H, 5,15; N, 5,64; HPLC quiral: fase móvil mezcla 950:50:2 de n-hexano: 2-propanol:HOAc, caudal 1,50 ml/min., temperatura de la columna 40°C, chiralpak™ AD 4,6 x 250 mm, concentración de la muestra aproximadamente 0,5 mg/ml en una mezcla 15 aproximadamente 1:1 de n-hexano:2-propanol. El racemato auténtico muestra tiempos de retención de 7,5 min. y 10,0 min. Sal hemi-(-)-dibenzoil-L-tartrato del éster etílico del ácido (-) (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico: 10,0 min., 88,9%, 7,5 20 min << 1%, 2,0 min. (frente de disolvente) 11,1%; $[\alpha]_D = -153$ (c = 1,07, CH₃OH).

Ejemplo 7

Sal tosilato del éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-
25 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico

98
1001

Se suspendió sal hemi-(-)-dibenzoil-L-tartrato del éster etílico del ácido (-) (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (13,0 g, 26,2 mmoles, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (260 ml) en un embudo de decantación de 500 ml. La mezcla se lavó una vez con 65 ml de NaOH 1 N y una vez con 65 ml de salmuera y se secó (MgSO₄). La mezcla se filtró, se concentró hasta aproximadamente 80 ml y se transfirió a un matraz de tres bocas de 250 ml. Se añadió 3,5-bis(trifluorometil) benzaldehído (4,53 ml, 27,5 mmoles, 1,05 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (11,1 g, 52,4 mmoles, 2,0 equiv.) y la suspensión blanca se agitó durante 18 h. Se añadieron 50 ml de 1,2-dicloroetano y 50 ml de NaOH 2 N y la capa acuosa se extrajo 2 veces con 50 ml de 1,2-dicloroetano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron una vez con 31 ml de HCl 1 N, una vez con 50 ml de NaHCO₃ saturado acuoso y una vez con 50 ml de salmuera y se secaron (Na₂SO₄). La mezcla se filtró y se concentró hasta que se obtuvo un aceite transparente. El aceite se disolvió en metanol (71 ml). Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (5,23 g, 27,5 mmoles, 1,05 equiv.). Después de 5 min., se añadieron 284 ml de éter isopropílico. La disolución se concentró hasta aproximadamente 35 ml, se

transfirió a un matraz de 500 ml de tres bocas (agitador mecánico) y se diluyó con 284 ml de éter isopropílico. Se formó una suspensión blanca espesa en 10 minutos. Después de agitar durante 3 h, la suspensión se filtró y la torta se lavó dos veces con 70 ml de éter isopropílico. Después de secar, se aisló la sal tosilato del éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en forma de un polvo blanco (16,18 g, 86% total): p.f. 191-192°C; ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0,78 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,21 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,5 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 7,04 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,7 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 9,58 (s a, 1H), 9,83 (s a, 1H); ¹³C RMN (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 154,00, 145,46, 140,21, 138,39, 135,33, 132,51, 131,62, 130,79 (q, J = 33,2 Hz), 128,49, 127,40, 125,82, 125,36, 124,99 (q, J = 31,7 Hz), 124,59 (q, J = 271 Hz), 123,69 (q, J = 273 Hz), 123,44, 120,33, 62,32, 53,99, 53,79, 47,98, 33,30, 28,61, 21,13, 14,63, 9,58; espectro DEPT: carbonos cuaternarios δ 154,00, 145,46, 140,21, 138,39, 135,33, 130,79, 124,99, 124,59, 123,69; carbonos CH δ 132,51, 131,62, 128,49, 127,40, 125,82, 125,36, 123,44, 120,33, 53,99, 53,79; carbonos CH₂ δ 62,32, 47,98, 33,30, 28,61; carbonos CH₃ δ 21,13, 14,63, 9,58; IR

100
27

(dispersiones) 2300-3100 (ancho), 2974 (m), 2731 (m), 2620 (m), 2455 (m), 1714 (s), 1621 (m), 1283 (vs), 1169 (vs), 1126 (vs); EM (ES+) m/z (intensidad relativa) 584 (M+H+CH₃CN⁺, 100), 543 (M+H⁺, 80); Análisis Calculado para
5 C₂₄H₂₃N₂O₂F₉.C₇H₈O₃S: C, 52,11; H, 4,37; N, 3,92. Encontrado: C, 52,15; H, 4,22; N, 3,69; [α]_D = -77,9 (c = 105, CH₃OH).

Ejemplo 8

Mono etanolato del éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-
[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-
10 etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-
carboxílico

Se añadió Na₂CO₃ (s) (6,75 g, 63,7 mmoles, 3,5 equiv.)
a una disolución a temperatura ambiente de sal tosilato del
éster etílico del ácido (-)-(2R, 4S)-4-(3,5-bis-
15 trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (13,0 g, 18,2 mmoles,
1,0 equiv.) en THF seco (130 ml). Se añadió gota a gota,
durante 2 minutos, cloroformiato de metilo (3,51 ml, 45,5
mmoles, 2,5 equiv.) puro. Después de 24 horas, la mezcla se
20 concentró hasta 65 ml, se diluyó con 260 ml de acetato de
etilo y se transfirió a un embudo de decantación. La mezcla
se lavó una vez con 90 ml de HCl 1N (desprendimiento de
CO₂), 1 vez con 90 ml de NaHCO₃ ac. saturado y una vez con
90 ml de salmuera y se secó (MgSO₄). La filtración y
25 concentración del filtrado produjeron un aceite

transparente, que se codestiló 3 veces con 33 ml de etanol 2B. El aceite se disolvió en 33 ml de etanol 2B y se sembró con unos pocos miligramos de mono etanolato del éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico. Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y se secó dando mono etanolato del éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en forma de un polvo cristalino blanco (8,66 g, 74%): p.f. 54-58°C; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 55°C) δ 0,73 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,20 (t, EtOH), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,42 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 2,25 (s a, 1H), 3,67 (q, EtOH), 3,79 (s, 3H), 4,2 (m, 3H), 4,33 (m, 1H), 5,2 (s a, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,73 (s, 2H), 7,78 (s, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 157,74, 154,37, 141,73, 140,05, 133,83, 132,14 (q, $J = 33$ Hz), 126,94, 124,49, 123,96 (q, $J = 273$ Hz), 123,13 (q, $J = 273$ Hz), 121,31, 119,17, 62,29, 58,28, 54,42, 53,71, 53,08, 46,67, 37,01, 29,02, 18,29, 14,32, 9,22 (nota: el cuarto cuadruplete parece estar oculto debajo del pico δ 126,94, con un valor de J de aproximadamente 32 Hz); espectro DEPT: carbonos cuaternarios δ 157,74, 154,37, 141,73, 140,05, 133,83,

132,14, 123,96, 123,13; carbonos CH δ 126,94, 124,49, 121,31, 119,17, 54,42, 53,08; carbonos CH₂ δ 62,29, 58,28, 46,67, 37,01, 29,02; carbonos CH₃ δ 53,71, 13,29, 14,32, 9,22; IR (dispersiones) 3489 (s), 2974 (s), 2884 (m), 1701 (vs), 1280 (vs), 1131 (vs); EM (ES⁺) m/z (intensidad relativa) 601 (M+H⁺, 100); Análisis Calculado para C₃₀H₂₂N₂O₄F₉·C₂H₅O: C, 52,01; H, 4,83; N, 4,33. Encontrado: C, 51,84; H, 4,54; N, 4,33; HPLC quiral: fase móvil mezcla 950:50:2 de n-hexano:2-propanol:HOAc, caudal 1,0 ml/min., 10 254 nm, chiralpak AD 4,6 x 250 mm, temperatura de la columna 40°C, concentración de la muestra aproximadamente 0,5 mg/ml en una mezcla 90:10 de n-hexano:2-propanol, tiempos de retención del racemato auténtico 3,6 y 4,6 min. El mono etanolato del éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)- 15 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico muestra 4,6 min., 99,1% y 3,6 min., no detectado; $[\alpha]_D = -93,3$ (c = 1,08, CH₂CH).

Ejemplo 9

20 Éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro

Una porción de 2,6 g de éster etílico del ácido 4(S)- 25 [(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-

2(R)-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (una mezcla de material predominantemente amorfo con cantidades muy pequeñas de la forma etanolato cristalina; el compuesto del título también se preparó de una forma análoga a partir del material de etanolato puro o amorfo puro) se puso en 13 mililitros de hexanos y se calentó a aproximadamente 60°C para producir una disolución. Se retiró la fuente de calor y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante un período de una hora. La reacción se sembró con éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro y se granuló durante dieciocho horas en condiciones ambientales. De forma alternativa, los cristales anhidros pueden prepararse en hexanos sin siembra. El producto se recogió por filtración y se secó al aire. El modelo de rayos X del producto aislado correspondía al modelo de polvo calculado.

Densidad: 1,406

20 Sistema Cristalino: Trigonal

Microscopía: Varillas bien formadas y cristales de las mismas dimensiones (varillas fracturadas) que demuestran una elevada birrefringencia cuando se visualizan a través del eje C. Al estar en el sistema cristalino trigonal, los cristales no demuestran birrefringencia cuando se

104
107

visualizan por debajo del eje C. Los cristales demuestran un plano de escisión perpendicular al eje C.

Microscopía de Fusión:

En aceite de Tipo A -----disolución a 50°C.

5 Seco ----- fundido transparente a 86°C.

RMN: Sin trazas de etanolato

Grado de cristalinidad: Muy cristalino

Higroscopicidad: No higroscópico a una humedad relativa del 100% durante 48 horas.

10 Aspecto: Polvo blanco fluido

En la Tabla 2 se proporciona la distancia interplanar d de difracción de rayos X.

TABLA 2

Ánodo: CU - Longitud de Onda 1: 1,54056 Longitud de Onda 2:

15 1,54439 (Intensidad Rel: 0,500)

Intervalo n° 1 - Acoplado: de 3,000 a 40,000 Tamaño de Paso: 0,040 Tiempo de Paso: 1,00 Amplitud de lanamiento: 0,300 Umbral: 1,0

20

25

5

d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)
11,21659	34,8	5,52958	60,0	4,04469	36,6
10,50618	12,0	5,39152	75,7	3,89345	39,6
9,66890	11,0	5,24818	80,5	3,72038	80,7
8,88669	4,1	4,84992	13,2	3,64330	15,0
7,31083	3,7	4,44170	100,0	3,49463	5,9
6,34185	56,4	4,32558	16,8	3,44831	7,2
6,09484	5,9	4,25150	31,0	3,33631	14,7
5,92806	38,4	4,08413	42,7	3,22157	6,7

10

d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)
3,16983	8,3	2,57207	8,5
3,11970	14,0	2,49503	3,6
2,96985	16,3	2,44562	
2,87051	8,7	2,42250	
2,81002	6,8	2,38844	
2,75539	6,8	2,36135	
2,70226	3,6	2,32612	
2,64524	8,9		

Ejemplo 10

15 Monoetanolato del éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-
[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-
etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-
carboxílico

Se disolvieron 4,0 gramos de éster etílico del ácido
20 (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-
2H-quinolina-1-carboxílico en 3,5 ml de etanol y la mezcla
se sonicó durante dos minutos para completar la disolución.
Se formó un sólido blanco al que se añadieron 10 ml de
25 etanol y se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

Se filtró un polvo blanco y se recogió en papel de filtro LS de 0,22 μm seguido de lavado con aproximadamente 15 ml de etanol. El modelo de difracción de rayos X del producto aislado correspondía al modelo de polvo calculado.

5 Densidad: 1,402

Sistema Cristalino: ortorrómbico

Microscopía: Agujas cristalinas con birrefringencia moderada.

Microscopía de Fusión:

10 En aceite de Tipo A ----- fusión y disolución a 43°C con pérdida de agua

Seco ----- fundido transparente a 43°C.

RMN: Muestra etanol de solvatación

Grado de cristalinidad: Muy cristalino

15 Higroscopicidad: No higroscópico

Aspecto: Polvo blanco fluido

En la Tabla 3 se proporciona la distancia interplanar d de difracción de rayos X.

TABLA 3

20 Ánodo: CU - Longitud de Onda 1: 1,54056 Longitud de onda 2: 1,54439 (Intensidad Rel: 0,500)

Intervalo n° 1 - Acoplado: 3,000 a 40,000 Tamaño de Paso: 0,040 Tiempo de Paso: 1,00. Amplitud de lanamiento: 0,300

Umbral: 1,0

107
107

5

d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)
22,15759	37,6	5,69284	6,9	4,18443	23,3
8,61222	15,1	5,45839	5,8	4,03073	30,9
8,15185	9,5	5,19975	19,0	3,96396	33,9
7,83462	47,0	4,90695	53,6	3,83314	35,0
7,47295	100,0	4,68527	42,1	3,77447	40,8
7,00403	9,6	4,80453	18,9	3,72125	33,1
6,46476	17,2	4,38780	16,3	3,62106	26,6
6,23035	14,8	4,30354	19,7	3,52462	17,1
5,90921	7,9				

10

d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)
3,44170	12,6	2,77147	5,0
3,35282	6,7	2,70399	7,5
3,25110	11,7	2,63859	4,6
3,12884	5,7	2,53872	6,4
3,03164	4,4	2,49493	5,3
2,94892	5,8	2,47186	5,0
2,86853	4,2	2,34837	4,7
	4,3	2,26951	4,1
2,79318			

15

Ejemplo 11

Éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-
trifluorometilbencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-
trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico

20 anhidro

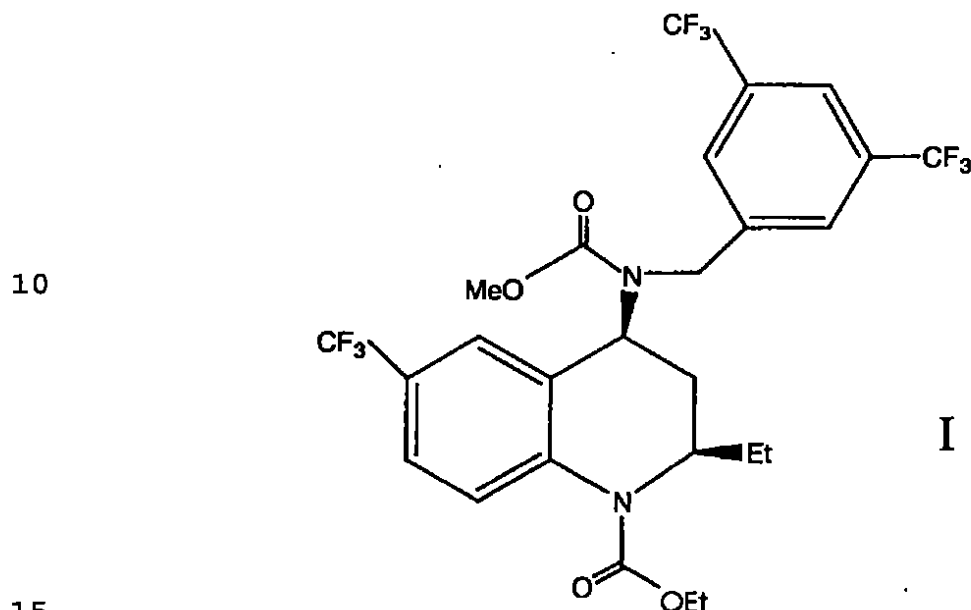
Una disolución en bruto de aproximadamente 42 g de
éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-
trifluorometilbencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-
trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en
25 500 ml de acetato de etilo (obtenido mediante el

procedimiento descrito en el Ejemplo 8) se concentró al vacío hasta un volumen de 100-135 ml. El acetato de etilo restante se desplazó con 3 porciones de 220 ml de EtOH 2B hasta que se obtuvo un volumen final de 100-135 ml. Esta
5 disolución se sembró con un cristal de éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro. Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la suspensión se
10 filtró y se secó al vacío dando 19,81 g de éster etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro. El comportamiento del punto de fusión fue el mismo que el del material preparado
15 mediante el Ejemplo 9, lo que confirma la naturaleza anhidra del material.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina del compuesto de fórmula I



2. Un cristal que es el éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro.
- 20

3. Un cristal que es el etanolato del éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico.

- 25 4. Un cristal de la reivindicación 1 que es el cristal

110
117

anhidro que tiene la separación interplanar d de difracción de rayos X

Ánodo: CU - Longitud de Onda 1: 1,54056 Longitud de Onda 2: 1,54439 (Intensidad Rel: 0,500)

5 Intervalo nº 1 - Acoplado: de 3,000 a 40,000 Tamaño de Paso: 0,040 Tiempo de Paso: 1,00 Amplitud de lanamiento: 0,300 Umbral: 1,0

10

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
11,21659	34,8	5,52958	60,0	4,04469	36,6
10,50618	12,0	5,39152	75,7	3,89345	39,6
9,66890	11,0	5,24818	80,5	3,72038	80,7
8,88669	4,1	4,84992	13,2	3,64330	15,0
7,31083	3,7	4,44170	100,0	3,49463	5,9
6,34185	56,4	4,32558	16,8	3,44831	7,2
6,09484	5,9	4,25150	31,0	3,33631	14,7
5,92806	38,4	4,08413	42,7	3,22157	6,7

15

d(A)	I(rel)	d(A)	I(rel)
3,16983	8,3	2,57207	8,5
3,11970	14,0	2,49503	3,6
2,96985	16,3	2,44562	
2,87051	8,7	2,42250	
2,81002	6,8	2,38844	
2,75539	6,8	2,36135	
2,70226	3,6	2,32612	
2,64524	8,9		

5. Un cristal de la reivindicación 1 que es el cristal de etanolato que tiene la separación interplanar d de difracción de rayos X

Ánodo: CU - Longitud de Onda 1: 1,54056 Longitud de onda 2: 1,54439 (Intensidad Rel: 0,500)

Intervalo nº 1 - Acoplado: 3,000 a 40,000 Tamaño de Paso:

25 0,040 Tiempo de Paso: 1,00. Amplitud de Aproximación: 0,300

Umbral: 1,0

5

d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)
22,15759	37,6	5,69284	6,9	4,18443	23,3
8,61222	15,1	5,45839	5,8	4,03073	30,9
8,15185	9,5	5,19975	19,0	3,96396	33,9
7,83462	47,0	4,90695	53,6	3,83314	35,0
7,47295	100,0	4,68527	42,1	3,77447	40,8
7,00403	9,6	4,80453	18,9	3,72125	33,1
6,46476	17,2	4,38780	16,3	3,62106	26,6
6,23035	14,8	4,30354	19,7	3,52462	17,1
5,90921	7,9				

10

d(A)	l(rel)	d(A)	l(rel)
3,44170	12,6	2,77147	5,0
3,35282	6,7	2,70399	7,5
3,25110	11,7	2,63859	4,6
3,12884	5,7	2,53872	6,4
3,03164	4,4	2,49493	5,3
2,94892	5,8	2,47186	5,0
2,86853	4,2	2,34837	4,7
	4,3	2,26951	4,1
2,79318			

15

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un cristal de la reivindicación 1 y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 7. La composición farmacéutica mencionada en la reivindicación 6, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad para el tratamiento de la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia,
- 25 hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia,

hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, 5 complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia del cristal de la reivindicación 1 y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica mencionada en la 10 reivindicación 6 para el tratamiento de la aterosclerosis, que comprende una cantidad para tratar la aterosclerosis de un cristal de Fórmula I y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica mencionada en la 15 reivindicación 8, en la que la cantidad para tratar la aterosclerosis del cristal de Fórmula I es de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg/día, y la composición farmacéutica se preparó mediante disolución del cristal de la reivindicación 1 en un aceite graso.

20 10. La composición farmacéutica mencionada en la reivindicación 8, en la que el cristal de Fórmula I es anhidro.

11. La composición farmacéutica mencionada en la 25 reivindicación 8, en la que el cristal de Fórmula I es el cristal de etanolato.

12. Un procedimiento para inhibir la CETP en un mamífero en necesidad de dicha inhibición, que comprende la administración de una cantidad para inhibir la CETP del cristal de Fórmula I mencionado en la reivindicación 1.
- 5 13. El procedimiento mencionado en la reivindicación 12, que comprende el tratamiento de la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteïnemia, hipoalfalipoproteïnemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia,
- 10 hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, reestenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia, mediante la
- 15 administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz del cristal de Fórmula I.
14. El procedimiento mencionado en la reivindicación 13, en el que la aterosclerosis se trata con una cantidad para
- 20 tratar la aterosclerosis del cristal de Fórmula I.
15. El procedimiento mencionado en la reivindicación 14, en el que la cantidad para tratar la aterosclerosis del cristal de Fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/día, y el cristal de Fórmula I se
- 25 disolvió en un aceite graso.

114
116

16. El procedimiento mencionado en la reivindicación 15, en el que el cristal de Fórmula I es anhidro.
17. El procedimiento mencionado en la reivindicación 15, en el que la sal de Fórmula I es el etanolato.
- 5 18. Un procedimiento para preparar éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro cristalino que comprende disolver o mezclar el éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-
10 trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en hexanos, a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas, en el que dicho precursor no es una forma cristalina anhidra.
- 15 19. Un procedimiento para preparar éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en forma de etanolato cristalino, mediante la disolución o mezcla del éster etílico del ácido [2R,4S] 4-
20 [(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en etanol/agua, a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 18 horas, en el que dicho precursor no es una forma etanolato
25 cristalina.

20. El procedimiento mencionado en la reivindicación 19, en el que el etanol se usa sin agua.

21. Un procedimiento para preparar éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhidro cristalino, que comprende disolver o mezclar el éster etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico en etanol, a temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas, en el que dicho precursor no es una forma cristalina anhidra.

RESUMEN

Se describen formas cristalinas de un inhibidor de CESTP, procedimientos para preparar los cristales, procedimientos de uso de los cristales y composiciones 5 farmacéuticas que contienen los cristales.

116
811

~~611~~

117

FIG. 1.

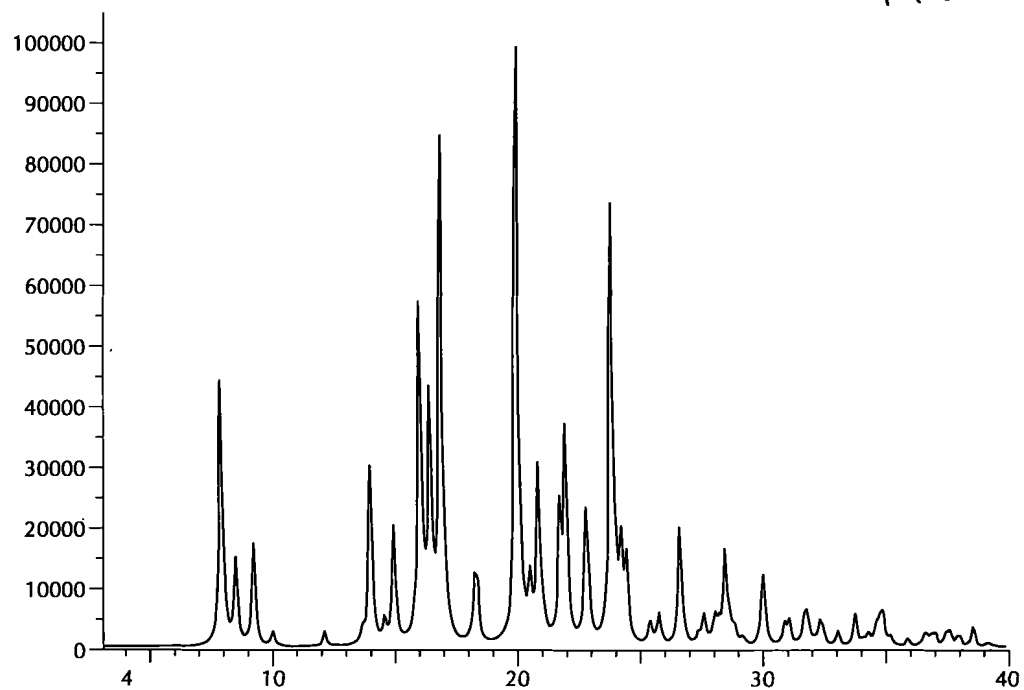
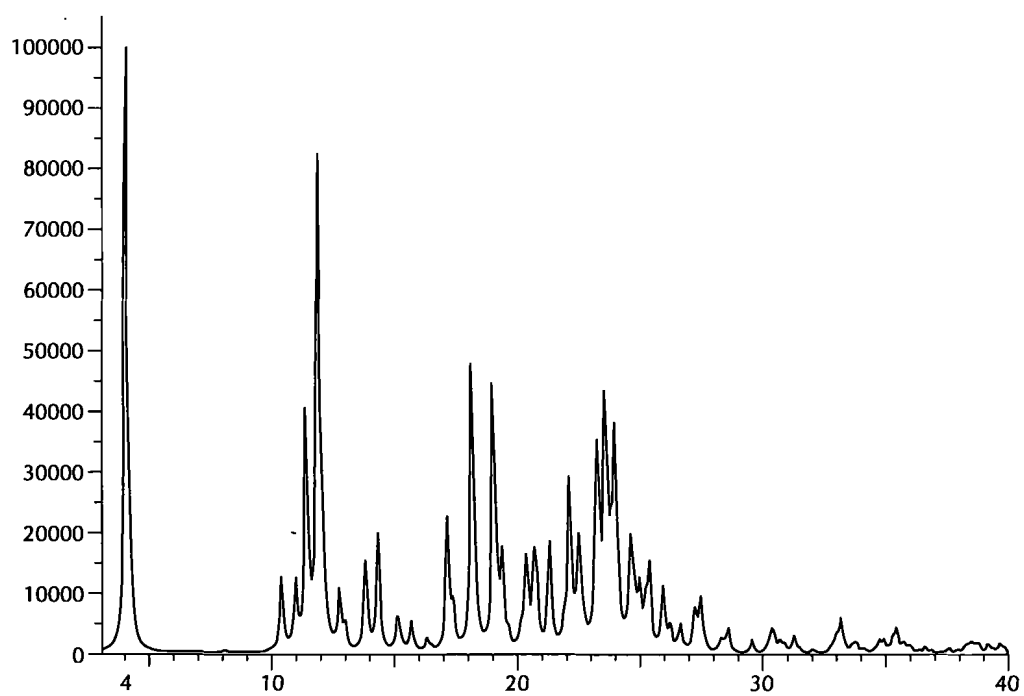
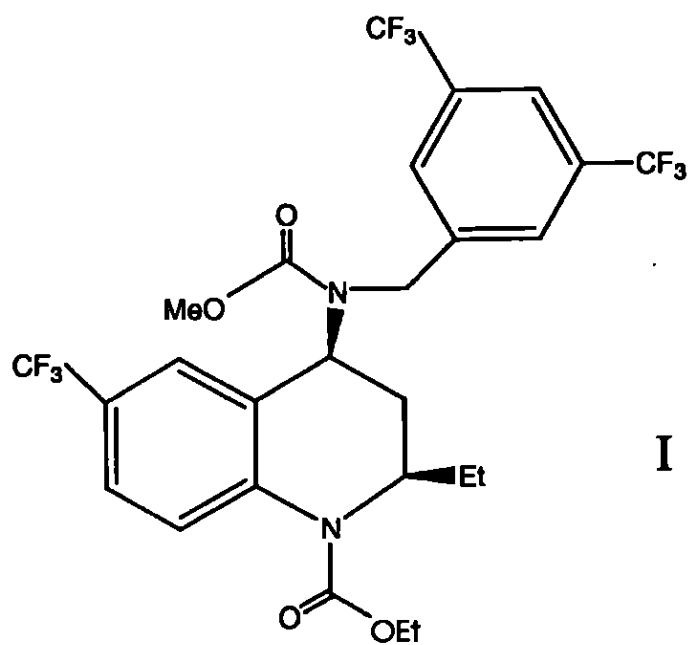


FIG 2.





I



REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00085285 00000000 Folios: 124
Fecha (AMD): 2000-11-09 17:09:49
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☒

- Nombre e identificación del Solicitante 1 ☐
- Nombre e identificación del Inventor 1 ☐
- Título o nombre de la Invención 1 ☐
- Descripción 60 ☐
- Reivindicaciones 111 ☐
- Resumen 118 ☐
- Comprobante de Pago 3 ☐
- Poder, cuando proceda 4 ☐
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente ☐
- Firma del solicitante o apoderado 2 ☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario ☐
- Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
- Representación gráfica ☐
- Comprobante de pago ☐
- Poder, cuando proceda ☐
- Firma del solicitante o apoderado ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE

REFERENCIA:	Radicación No.	00-85285
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0490
	Folios	001

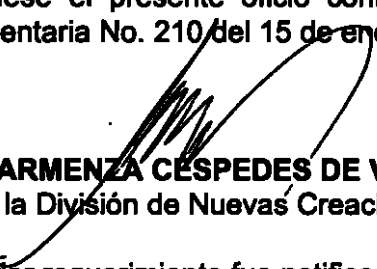
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

22 FEB. 2001

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia