



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 4159,

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)

DAVID BURNS DAMON, ROBERT WAYNE DUGGER

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS 4- CARBOXIAMINO -2- SUSTITUIDAS**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Noviembre 30, 1999

(31) No Solicitud

60/167,967

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61K 31/47 // 31/195

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Folio 89

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 | ☒ |
| 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 Bogota

1 P No 74 295

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00005289 00000000

Fecha (AMD) 2000-11-09 17 12 58

Tramite 002 PATENTES y 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios 32

RECIBO OFICIAL DE CAJA64,310

FECHA

OCTUBRE 12 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BDBOTA	050-00110-6	3118683	43 175,000 00

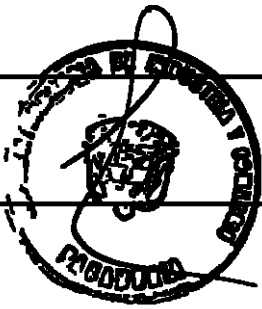
***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608 000
		TOTAL	\$ 608 000 00

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____



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

10/10/97

Raisbeck, Lara, Rodriguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aereo 3746
Telefono 285-1400
Santa fe de Bogota, D C
Colombia

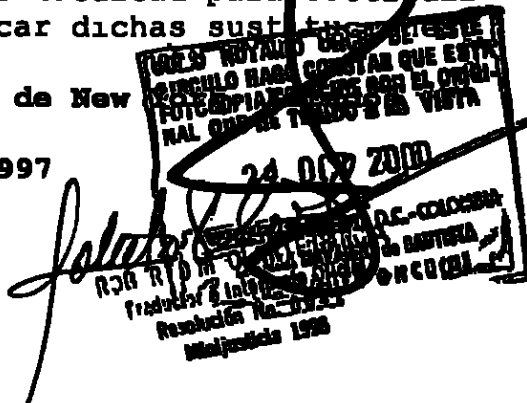
4

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 America**, 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, presentacion y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invencion, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitacion de oposiciones, cambios de direccion**, 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 •estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentáren 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
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 dias del mes de octubre de
1997

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

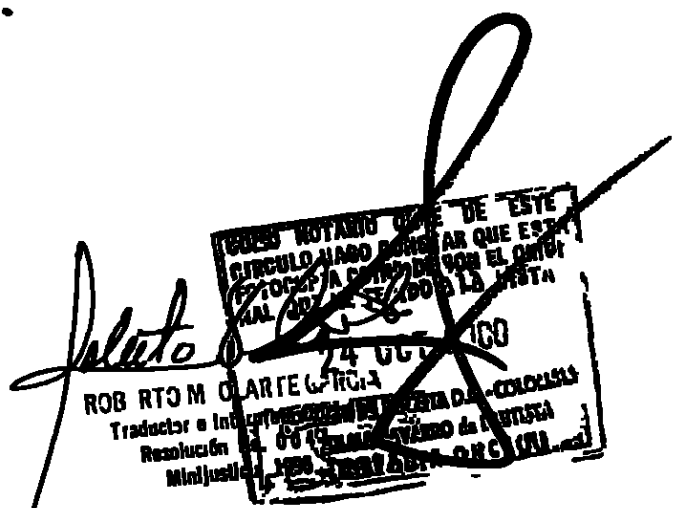
Notario Público, Estado de Nueva York

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



6

L

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Telefono 285-1400
Santa fe de Bogota, 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**, suscribio 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 otorgarse me exhibieron y que menciono específicamente como expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolucion de Pfizer Products Inc de fecha 24 de febrero de 1997

[Firma manuscrita]

24 OCT 1997
NOTARIAL
Resolución No. 0041
Ministerio 1998

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 interprete 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 1998

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

Roberto M. Olarte Garcia
ROBERTO M OLARTE GARCIA
Traductor e interprete oficial
Resolución No. 0041
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

17381322

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BOGOTÁ NOTARIO
CIRCULO HAGO
FOTOCOPIA
NAL QUE SE TENDRA
24 OCT 1998
MINISTERIO DE JUSTICIA
BOGOTÁ



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 Publico del Estado de New York y que ejercia 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 PRODUCT 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 Publico 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

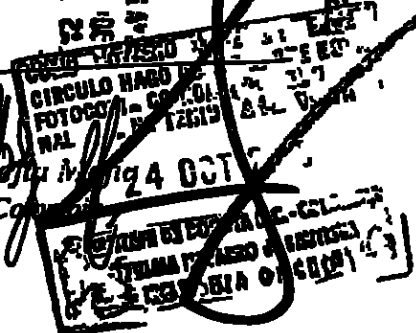
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS

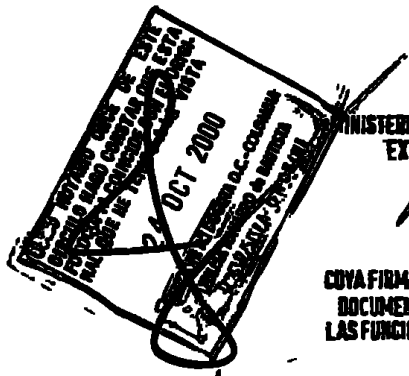
PAGADO EL DOLARO DE TAREY Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56 en RECIBO No 14881



Federico Mejia
Cónsul de Colombia





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

065918

COYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑO
LAS FUNCIONES INDICAR

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 19 15

JEFE DE LEVANTACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.



10

11

New York
New York

NEW YORK

21320

Form 1

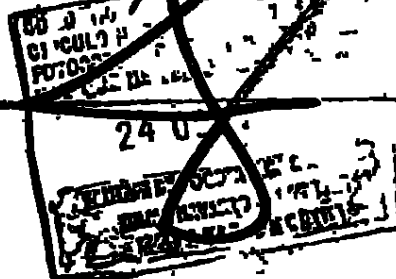
NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, a Court of Record, having by law a seal,
HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso
I 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 as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character with his nature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he used 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 12 1991

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 3740

TELEFONO 288 1400

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

domiclada 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

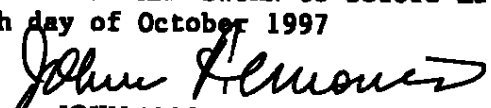
poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continuar a través de 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 y judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente en caso necesario revocar, dichas sustituciones en todo o en parte, y en todo lo que se relaciona con la vida de la compañía.

Dado y firmado en New York, New York, USA

a los 8 días octubres de octubre/1997

State of New York)
County of New York)

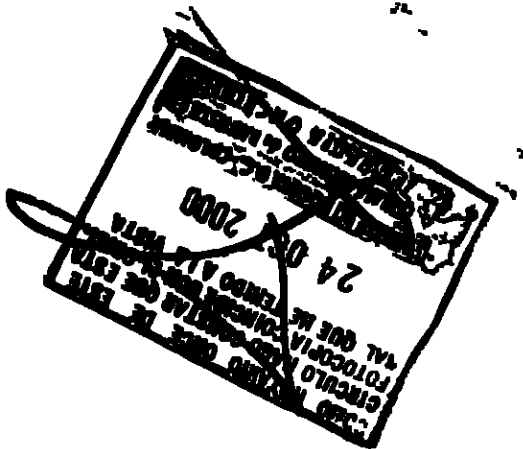
SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997


JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No 30-485988
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 3746

TELEFONO 288 1488

SANTAFE DE BOGOTA D C
COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of October

A los 8 dias 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

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

and 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

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

VICE PRESIDENT

Vice-presidente

of the juridical person

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

PFIZER PRODUCTS INC

4 That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC

4 Que la persona jurídica
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 given within the scope of its corporate
purposes

con sede en
Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América
está legalmente constituida, existe y que sus fines están comprendidos en los
que constituyen su objeto social. **24-02-1997**

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. 4859888

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

El Notario Público

13
\$

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**

Julio 19, 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)
20 111

NO DE SOLICITUD 60/167,967 ✓

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 P SWAIN
Oficial de Certificación

Habiendo descrito la presente invención como antecede se declaran como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 1 4-toluensulfonato del ester etílico del ácido 4-(3,5-
5 bis-trifluorometilbencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
dihidro-2H-quinolina-1-carboxilo
- 2 El estereoisómero ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-
4-(3,5-bis-trifluorometilbencilamino)-2-etil-6-
trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico o sales
10 del mismo
- 3 El estereoisómero de la reivindicación 2 en el que la
sal es el 4-toluensulfonato
- 4 La sal del ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico del
ester etílico del ácido *cis*-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-
15 3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico
- 5 La sal (-)dibenzoil-L-tartrato del ester etílico del
ácido *cis*-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
quinolina-1-carboxílico
- 6 El ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-amino-2-etil-
20 6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico o
sales del mismo
- 7 El estereoisómero de la reivindicación 6 en el que la
sal es (-)di-benzoil-L-tartrato
- 8 El estereoisómero de la reivindicación 6 en el que la
25 sal es la sal del ácido (-)di-p-toluol-L-tartárico

- 9 Un procedimiento para la preparación del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico que comprende la combinación de ester
- 5 etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidr -2H-quinolina-1-carboxílico, sal tosilato, carbonato de sodio y cloroformato de metilo en tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C
- 10 10 Un procedimiento para la preparación del 4-toluensulfonato del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico que comprende
- 15 a combinación el ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (anhidro) o ácido (-)-di-p-tolu il-L-tartárico para formar la sal del ácido (-)-dibenz il-L-tartárico o la sal del ácido di-p-toluoil-L-tartárico del mismo,
- 20 b combinación de la sal resultante, 1,2-dicloroetano y una base acuosa con 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio, y
- c adición de ácido 4-toluenosulfónico monohidratado
- 11 El procedimiento de la reivindicación 10 en el que se
- 25 combinan el ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-

trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (anhidro)

12 Un procedimiento para la preparación de ester etílico del ácido *cis*-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico que comprende la combinación de ester etílico del ácido *cis*-4-benciloxycarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y formato de amonio en metanol con paladio/carbono para formar una suspensión y calentamiento de la suspensión resultante a una temperatura de aproximadamente 35°C a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas

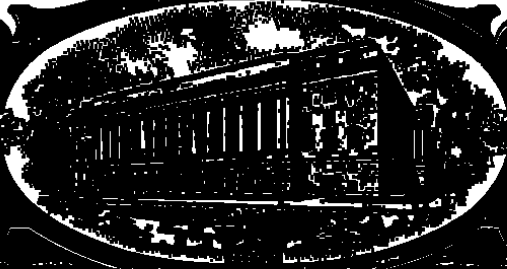
13 Un procedimiento para la preparación del ester R¹ del ácido *cis*-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)carbámico, en el que R¹ es bencilo, t-butilo o alquilo (C₁-C₄), que comprende la combinación de un ácido R¹-vinil-carbámico, (1-benzotriazol-1-il-propil)-(4-trifluormetil-fenil)-amina y ácido 4-toluensulfónico monohidratado en tolueno a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C

14 El procedimiento de la reivindicación 13 con la etapa adicional de combinar el ester R¹ del ácido *cis*-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)-carbámico con piridina y clorofrmato de etilo en diclorometan para preparar el ester etílico del ácido *cis*-4-R¹-

oxycarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidr -2H-quinolin-1-carboxílico

- 15 Un procedimiento para la preparación del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidr -2H-quinolina-1-carboxílico que comprende
- a la combinación del ácido R¹ vinyl-carbámico, en el que R¹ es bencilo, ácido (1-benzotriazol-1-il-propil)-(4-trifluorometil-fenil)-amina y ácido 4-toluen-sulfónico
- 10 monohidratado en tolueno a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C para preparar el ester R¹ del ácido cis-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-il)carbámico, en el que R¹ es bencilo,
- b la combinación del ester R¹ del ácido cis-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-il)carbámico
- 15 resultante con piridina y cloroformato de etil en diclorometano para preparar el ester etílico del ácido cis-4-R¹-oxycarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico
- 20 c la combinación del ester etílico del ácido cis-4-R¹-oxycarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidr -2H-quinolin-1-carboxílico y formato de amonio en metanol con paladio/carbono para formar una suspensión y calentamiento de la suspensión resultante a una temperatura de
- 25 aproximadamente 35°C a aproximadamente 60°C durante

- aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas para preparar el ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico,
- d combinación del ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y el
- 5 ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico o el ácido (-)-α-p-toluoil-L-tartárico para formar la sal del ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico o la sal del ácido di-p-toluoil-L-tartárico del mismo,
- 10 e combinación de la sal resultante, 1,2-dicloroetano y una base acuosa con 3,5-bis-(trifluorometilo)benzaldehído, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico para formar un producto,
- f combinación del mencionado producto y ácido 4-toluensulfónico monohidratado para preparar el 4-toluen-sulfonato del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, y
- 15 g combinación del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, sal tosilato, cloroformato de metilo y carbonato sódico en tetrahidrofuran a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamerte 25°C
- 20



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

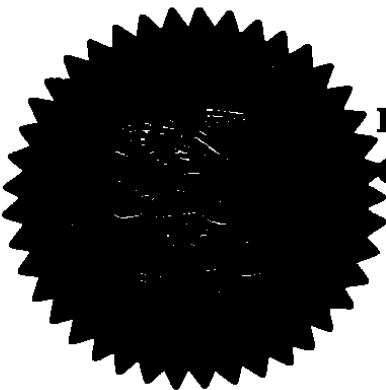
United States Patent and Trademark Office

July 19, 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 60/167,967

FILING DATE November 30, 1999



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


P. SWAIN
Certifying Officer

2

is a request for filing a **PROVISIONAL APPLICATION** under 37 CFR 1.63 (b)(2).

PTO Docket Number	PC10773ADO	Type a plus sign (+) inside this box +
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)		
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL
Damon	David	B.
Dugger	Robert	W
RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)		
Mystic, CT		
Stonington, CT		
TITLE OF THE INVENTION (250 characters max)		
METHOD FOR MAKING 4-CARBOXYAMINO-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINE		
CORRESPONDENCE ADDRESS		
Gregg C. Benson Pfizer Inc. Eastern Point Road Groton		
STATE	ZIP CODE	COUNTRY
Connecticut	06340	USA
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)		
☒	Specification	Number of Pages
24	☐	Small Entity Statement
☐	Drawing(s)	Number of Sheets
—	☐	Other (specify)
METHOD OF PAYMENT (check one)		
☐	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fee	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)
☒	The Commissioner is hereby authorized to charge filing fee and credit Deposit Account Number 18-1445	\$150.00

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 C. [Signature]

DATE 11/30/99

TYPED or PRINTED NAME A. Dean Olson

REGISTRATION NO. S1.185
(if appropriate)

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

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No EJ248205975US

dlb/legal/10773provisional app doc

27

METHOD FOR MAKING 4-CARBOXYAMINO-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINE

Background Of The Invention

5 This invention relates to cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors, and method for making such inhibitors

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.

15 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-C 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).

20 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.

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

30 This effect on lipoprotein profile is believed to be pro-atherogenic, especially in subjects whose lipid profile constitutes an increased risk for CHD.

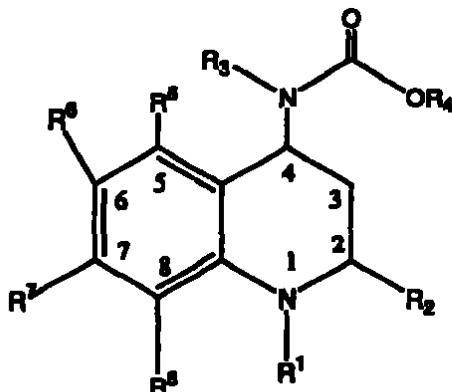
No wholly satisfactory HDL-elevating therapies exist. Niacin can significantly increase HDL, but has serious toleration issues which reduce compliance. Fibrates and the HMG CoA reductase inhibitors raise HDL-C only modestly. As a result, there

PC10773ADO

h

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.



10

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. A process for making this compound is also described in Example 7

15

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 compounds for the treatment of atherosclerosis, and accordingly methods for making such compounds.

Summary Of The Invention

20

One aspect of this invention is 4-(3,5-bis-trifluoromethylbenzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxyl acid ethyl ester, 4-toluene-sulfonate

Another aspect of this invention is (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethylbenzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-

USPTO 45649108

carboxyl acid ethyl ester or pharmaceutically acceptable salts thereof, preferably the 4-toluene-sulfonate salt thereof

Another aspect of this invention is *cis*-4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and pharmaceutically acceptable salts thereof, preferably the (-)-di-benzoyl-L-tartrate salt or (-)-di-p-toluoxy-L-tartaric acid salt thereof

Another aspect of this invention is (-) (2R,4S)- 4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and pharmaceutically acceptable salts thereof, preferably the (-)-di-benzoyl-L-tartrate salt or (-)-di-p-toluoxy-L-tartaric acid salt thereof

Another aspect of this invention is directed to a process for preparing (-) (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 combining (-) (2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, 4-toluene-sulfonate and sodium carbonate in tetrahydrofuran at a temperature of about 20°C to about 25°C in the presence of methyl chloroformate

Another aspect of this invention is directed to a process for preparing (-) (2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, 4-toluene-sulfonate comprising

- combining 4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and (-) dibenzoyl-L-tartaric acid (anhydrous) or (-)-di-p-toluoxy-L-tartaric acid to form the (-) dibenzoyl-L-tartaric acid salt or di-p-toluoxy-L-tartaric acid salt thereof;
- combining the resulting salt, 1,2-dichloroethane and an aqueous base with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde, followed by the addition of sodium triacetoxyborohydride; and
- adding 4-toluene sulfonic acid monohydrate

Preferably the (-) dibenzoyl-L-tartaric acid (anhydrous) is used.

Another aspect of this invention is directed to a process for preparing 4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester comprising, combining *cis*-4-benzylloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and ammonium formate in methanol with

50467067.113655

24
17

palladium/carbon to form a slurry and heating the resulting slurry at a temperature of about 35°C to about 60°C for about 30 minutes to about 3 hours.

Another aspect of this invention is directed to a process for preparing *cis*-(2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid-R¹-ester, wherein R¹ is benzyl, *t*-butyl or C₁-C₄(alkyl), comprising combining vinyl-carbamic acid-R¹, (1-benzotriazol-1-yl-propyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine and 4-toluene-sulfonic acid monohydrate in toluene at a temperature of about 50°C to about 90°C. Preferably the process includes the additional step of combining the resulting *cis*-(2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid-R¹-ester with pyridine and ethyl chloroformate in dichloromethane to prepare *cis*-4-R¹-oxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester

Another aspect of this invention is directed to a process for preparing (-)-(2*R*,4*S*)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester comprising

a. combining vinyl-carbamic acid-R¹, wherein R¹ is benzyl, (1-benzotriazol-1-yl-propyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine and 4-toluene-sulfonic acid monohydrate in toluene at a temperature of about 50°C to about 90°C to prepare *cis*-(2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid-R¹-ester wherein R¹ is benzyl,

b. combining the resulting *cis*-(2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid-R¹-ester with pyridine and ethyl chloroformate in dichloromethane to prepare *cis*-4-R¹-oxycarbonylamino-2-ethyl-6-

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

c. combining *cis*-4-R¹-oxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and ammonium formate in methanol with palladium/carbon to form a slurry and heating the resulting slurry at a temperature of about 35°C to about 60°C for about 30 minutes to about 3 hours to prepare 4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester,

d. combining 4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and (-)-dibenzoyl-L-tartaric acid or (-)-di-*p*-toluoyl-L-

00467937-113000

72

tartaric acid to form the (-)-dibenzoyl-L-tartaric acid salt or di-p-toluyol-L-tartaric acid salt thereof,

e combining the resulting salt, 1,2-dichloroethane and an aqueous base with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde, followed by the addition of sodium

5 triacetoxymethylborohydride to form a product;

f combining said product and 4-toluene sulfonic acid monohydrate to prepare (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, 4-toluene-sulfonate and

10 g combining (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, tosylate salt, methyl chloroformate and sodium carbonate in tetrahydrofuran at a temperature of about 20°C to about 25°C in the presence of methyl chloroformate

15 In contrast to the process described in Example 7 of U.S. application No. 09/391,152, the four intermediates II, V, VI and VII are easily isolated and purified as crystalline material. The formation of III produces a purer product since the reaction is performed with pure starting material II. The resolution via a classical diastereomeric salt formation is much easier to scale
20 than the use of chiral chromatography. Further crystallization of final products (e.g., the anhydrous form, the ethanolate form) is facilitated by the high purity of the formula VII compound.

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
25 and humans. Certain other mammals e.g., dogs, cats, cattle, goats, sheep and horses do not contain CETP in their plasma and so are not included herein.

The term ethanolate refers to an ethanol of solvation.

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

As used herein, the expressions "reaction-mix 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 the yield of the desired product.

US 7,222,422 B2

41

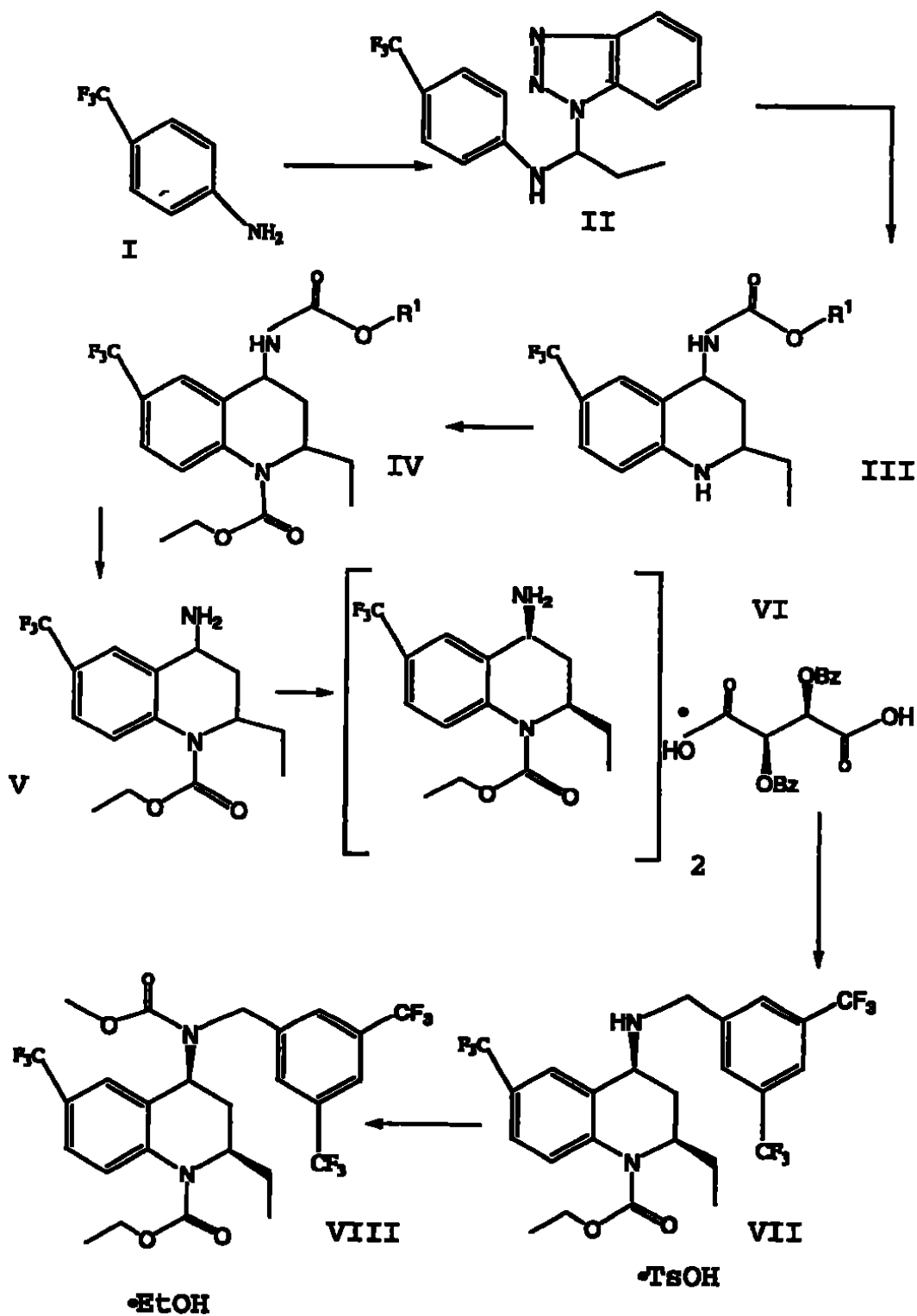
Other features and advantages will be apparent from the specification and claims which describe the invention.

Detailed Description Of The Invention

5 In general 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, 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
10 experimental section

50167967-113000

SCHEME



50157067-113000

According to the above Scheme, the formula II amine may be prepared by combining benzotriazole, 4-(trifluoromethyl)aniline (I) and propionaldehyde in a nonpolar solvent such as toluene at ambient temperature (about 20 °C to about 30°C for about 0.5 to about 3 hours.

The formula III ester may be prepared by combining vinyl-carbamic acid R¹ ester (wherein R¹ is benzyl, t-butyl or (C₁-C₄)alkyl), the formula II amine and p-toluenesulfonic acid monohydrate in an inert solvent such as toluene at elevated temperature (about 50 °C to about 90°C) for about 0.5 to about 3 hours. Preferably, R¹ is benzyl

The formula IV compound may be prepared by combining the formula III ester, ethyl chloroformate and an amine base such as pyridine in an inert, nonnucleophilic solvent such as dry dichloromethane resulting in an exothermic reaction

The formula V compound may be prepared by treating the product of the preceding reaction with ammonium formate, palladium on carbon in a polar, protic solvent such as methanol at a temperature of about 35°C to about 60°C for about 0.5 hour to about 3 hours

The reaction sequence proceeds via preparation of a classical diastereomeric salt formation by combining 4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and (-) dibenzoyl-L-tartaric acid (anhydrous) followed by the addition of an alcoholic solvent such as ethanol at a temperature of ambient (e.g., about 20°C to about 30°C) for about 1 to about 24 hours to form the (-)dibenzoyl-L-tartaric acid salt thereof. Alternatively, (-) di-p-toluoxy-L-tartaric acid may be used in place of the (-)dibenzoyl-L-tartaric acid

The formula VII compound may be prepared by treating the formula VI salt, 1,2-dichloroethane and an aqueous base such as sodium hydroxide with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde followed by the addition of sodium triacetoxyborohydride at ambient temperature (e.g., about 20°C to about 30°C) for about 1 hour to about 24 hours. Subsequently 4-toluenesulfonic acid monohydrate is added at ambient temperature (e.g., about 20°C to about 30°C)

The formula VIII compound may be prepared by combining (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and sodium carbonate in tetrahydrofuran at

03157937-11303

\$

ambient temperature (e g., about 20°C to about 25°C) in the presence of methyl chloroformate. 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 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 materials are typically granulated for about 2 hours to about 24 hours followed by air drying.

The amorphous form of 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 prepared as described in Example 10 herein below.

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 the filtered material for about 2 to about 24 hours 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.

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 crystals may be obtained using hexanes and the resulting anhydrous crystals may be used to seed the production of further anhydrous crystals from ethanol.

A preferred dosage is about 0.1 to 100 mg/kg/day of the compound prepared by the process of this invention, preferably the anhydrous crystals. An especially preferred dosage is about 0.1 to 10 mg/kg/day.

50167957.113000

7

The compound of this invention may be used 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, angioplastic restenosis, hypertension, vascular complications of diabetes, obesity or endotoxemia in a mammal (including a human being either male or female)

The compound of this invention may also be used in combination with a second compound. The second compound may be an HMG-CoA reductase inhibitor, a microsomal triglyceride transfer protein (MTP)/Apo B secretion inhibitor, a PPAR activator, a bile acid reuptake 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.

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.

The compound of the instant invention is orally administrable and is accordingly used in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle 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 herein. Thus, for oral administration the compound may be combined with a suitable solid or liquid carrier, vehicle 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.

31
7

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 Migloyl™ or Capmul™ glycerides.

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 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.

EXAMPLES

Melting points were determined with a Thomas Hoover melting point apparatus or a DSC apparatus. Unless otherwise stated, CDCl₃ was used for NMR.

50157937-113000

+

spectra. Microanalysis was performed by Schwarzkopf Microanalytical Laboratory. All reagents and solvents were obtained commercially and used without purification.

Example 1

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

5 A two liter, four neck flask under nitrogen atmosphere was charged with benzotriazole (38.96 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
10 over 20 minutes. There was an exotherm from 23°C to 30°C during this addition. 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
15 second crop was isolated from the filtrate (8.7 g, 9%) mp 130-132 °C; ¹H NMR (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, 131.48, 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,
20 71.03, 28.08, 10.29; DEPT spectrum quaternary carbons δ 149.32, 146.19, 131.48, 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), 3036 (m), 2975 (m), 1621 (s), 1331 (s), 1320 (s), 1114 (vs), Anal. Calcd for C₁₈H₁₃N₄F₃. 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 2

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

30 A one liter, four neck flask under nitrogen atmosphere was charged with N-vinyl-carbamic acid benzyl ester (27.88 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

50137037-113000

1

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 C₂₅H₂₁N₂O₂F₃: C, 63.48, H, 5.59; N, 7.40; Found C, 63.69; H, 6.06, N, 7.36.

Example 3

cis-4-Benzylloxycarbonylamino-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 (86.0 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

34
2

saturated aq NaHCO_3 , 1 x 1L brine, and dried (Na_2SO_4) 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 H_2O 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 $92-96^\circ\text{C}$, ^1H NMR (CDCl_3 , 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), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 155.97, 154.43, 139.44, 138.21, 134.33, 128.61, 128.33, 128.22, 128.32 (q, $J=31.7$ Hz), 126.18, 124.22, 124.19, 124.12 (q, $J=27.3$ Hz), 120.74, 120.70, 87.22, 62.24, 53.47, 48.79, 37.75, 28.25, 14.38, 9.78, DEPT spectrum quaternary carbons δ 155.97, 154.43, 139.44, 138.21, 134.33, 128.32, 124.12, CH carbons δ 128.61, 128.33, 128.22, 126.18, 124.22, 124.19, 120.74, 120.70, 53.47, 48.79, CH_2 carbons δ 67.22, 62.24, 37.75, 28.25, CH_3 carbons δ 14.38, 9.78, IR (drifts) 3304 (s), 3087 (m), 3033 (m), 2982 (m), 2932 (m), 1723 (s), 1693 (s), 1545 (s) MS (APCI+) m/z (rel intensity) 451 ($\text{M}+\text{H}^+$, 2), 300 (100), Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3$ C, 61.33, H, 5.60, N, 6.22 Found C, 61.07; H, 5.69, N, 6.22

Example 4

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 NaHCO_3 , 1 x 100 mL brine, and dried (Na_2SO_4) The mixture was filtered and the filtrate concentrated to a clear oil. The oil was

00167967-113000

f

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, 83%) 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), 2.46 (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 (drift) 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 C₁₈H₁₉N₃O₂F₃ C, 58.96, H, 6.06, N, 8.86 Found C, 58.88; H, 6.28; N, 8.82.

Example 5

(-)(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 0.82 (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), 7.66 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.2 (br s, NH₂⁺ 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=271 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,

30457937-113000

✱

74.49, 53.51, 45.94, CH₂ carbons δ 62.14, 38.81, 28.23; CH₃ carbons δ 14.63, 9.58; IR (drift) 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 C₁₈H₁₇N₂O₂F₃·C₇H₇O₄·C, 58.18, H, 5.29, N, 5.65 Found: C, 57.88; H, 5.15, N, 5.64, Chiral HPLC mobile phase 95:5 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 6

(-)-(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, 28.2 mmol, 1.0 equiv) was suspended in 1,2-dichloroethane (280 mL) in a 500 mL separatory funnel. The mixture was washed 1 x 85 mL 1N NaOH, 1 x 85 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, 88% overall). mp 191-192°C; ¹H NMR (DMSO-

SC157057-113000

37
28

δ, 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,

5 145.46, 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, 82.32, 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, 10 127.40, 125.82, 125.36, 123.44, 120.33, 53.99, 53.79, CH₂ carbons δ 82.32, 47.98, 33.30, 28.61, CH₃ carbons δ 21.13, 14.63, 9.58; IR (drift) 2300-3100 (broad), 2974 (m), 2731 (m), 2620 (m), 2455 (m), 1714 (s), 1621 (m), 1283 (vs), 1189 (vs), 1126 (vs), MS (ES+) m/z (rel. intensity) 584 (M+H+CH₃CN⁺, 100), 543 (M+H⁺, 80), Anal. Calcd for C₂₄H₂₃N₂O₂F₉·C₇H₅O₂S G, 52.11, H, 4.37; N, 3.92. Found C, 52.15, H, 4.22; N, 3.69, [α]_D = -77.9 (c = 1.05, CH₃OH)

Example 7

(-)-(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
Na₂CO₃ (s) (6.75 g, 63.7 mmol, 3.5 equiv) was added to a room temperature solution
20 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 concentrated to 65 mL, diluted with 260 mL ethyl acetate, and transferred to a
25 separatory funnel. The mixture was washed 1 x 90 mL 1N HCl (CO₂ evolution), 1 x 90 mL saturated aq. NaHCO₃, 1 x 90 mL brine, and dried (MgSO₄). Filtration and concentration of filtrate afforded a clear oil, which was co-stripped 3 x 33 mL 2B ethanol. The oil was dissolved in 33 mL 2B ethanol and seeded with a few milligrams 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
30 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

001870367-113000

ethanolate as a white crystalline powder (8.66 g, 74%); mp 54-58 °C, ¹H NMR (CDCl₃, 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), ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 157.74, 154.37, 141.73, 140.06, 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, 140.06, 133.83, 132.14, 123.96, 123.13; CH carbons δ 126.94, 124.49, 121.31, 119.17, 54.42, 53.08, CH₂ carbons δ 62.29, 58.28, 46.67, 37.01, 29.02, CH₃ carbons δ 53.71, 18.29, 14.32, 9.22, IR (drift) 3489 (s), 2974 (s), 2884 (m), 1701 (vs), 1280 (vs), 1131 (vs), MS (ES+) m/z (rel. intensity) 601 (M+H⁺, 100), Anal. Calcd for C₂₈H₂₅N₂O₄F₉·C₂H₅O C, 52.01, H, 4.83, N, 4.33. Found. C, 51.84, H, 4.54, N, 4.33; chiral HPLC: mobile phase 95:5:2 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, [α]_D = -63.3 (c = 1.08, CH₃OH)

Example 8

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 2.6 gram portion 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 (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-

40

carboxylic acid ethyl ester and granulated for eighteen hours under ambient conditions. Alternatively, the anhydrous crystals may be prepared from hexanes without seeding. The product was collected by filtration and air dried.

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

5 Dry—clear melt at 86°C.

Appearance Free flowing white powder

Example 9

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

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.

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

Dry—clear melt at 43°C

Appearance free-flowing white powder

Example 10

cis-4-((3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester. A solution of cis-4-((3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester (2.0 g, 3.7 mmol) and pyridine (0.58 g, 7.4 mmol) in 100 mL of dichloromethane was cooled in an ice/water bath as methyl chloroformate (0.87 g, 9.2 mmol) was added slowly. After stirring overnight at 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* 801 (*M*⁺ + 1), ¹H NMR (coalescing mixture of conformers, CDCl₃) 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).

50167937-113000

40
77

[2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester was prepared in optically enriched form by resolution of the corresponding racemate, or an intermediate in its synthesis, using standard methods.

Example 11

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 7) was concentrated under vacuum to a volume of 100-135 ml. The remaining ethyl acetate was displaced with 3 X 220 ml 2B EtOH to a final volume 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 (-)-(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 8 confirming the anhydrous nature of the material.

60157957-113099

41
77

CLAIMS

- 1 4-(3,5-Bis-trifluoromethylbenzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxyl acid ethyl ester, 4-toluene-sulfonate
- 5 2. The stereoisomer (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethylbenzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxyl acid ethyl ester or salts thereof
3. The stereoisomer as recited in claim 2 wherein the salt is the 4-toluene-sulfonate.
- 4 The (-)-di-p-toluoxy-L-tartaric acid salt of *cis*-4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester
- 10 5 The (-)-di-benzoyl-L-tartrate salt of *cis*-4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester
6. (-) (2R,4S)- 4-Amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester or salts thereof
- 7 The stereoisomer as recited in claim 6 wherein the salt is the (-)-di-benzoyl-L-tartrate salt.
- 15 8 The stereoisomer as recited in claim 6 wherein the salt is the (-)-di-p-toluoxy-L-tartaric acid salt.
- 9 A process for preparing (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-
- 20 carboxylic acid ethyl ester comprising combining (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, tosylate salt, sodium carbonate and methyl chloroformate in tetrahydrofuran at a temperature of about 20°C to about 25°C.
10. A process for preparing (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-
- 25 ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, 4-toluene-sulfonate comprising
 - a. combining 4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and (-) dibenzoyl-L-tartaric acid or((-)-di-p-toluoxy-L-tartaric acid to form the (-) dibenzoyl-L-tartaric acid salt or di-p-toluoxy-L-tartaric acid salt thereof;
 - 30 b. combining the resulting salt, 1,2-dichloroethane and an aqueous base with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde, followed by the addition of sodium triacetoxyborohydride; and
 - c. adding 4-toluene sulfonic acid monohydrate.

50167967-113099

11 The process as recited in claim 10 wherein 4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and (-) dibenzoyl-L-tartaric acid (anhydrous) are combined.

12. A process for preparing *cis*-4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester comprising combining *cis*-4-benzoyloxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and ammonium formate in methanol with palladium/carbon to form a slurry and heating the resulting slurry at a temperature of about 35°C to about 60°C for about 30 minutes to about 3 hours.

13. A process for preparing *cis*-(2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid-R¹-ester wherein R¹ is benzyl, t-butyl or (C₁-C₄)alkyl comprising combining vinyl-carbamic acid-R¹, (1-benzotriazol-1-yl-propyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine and 4-toluene-sulfonic acid monohydrate in toluene at a temperature of about 50°C to about 90°C

14. The process as recited in claim 13 with the additional step of combining the resulting *cis*-(2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid-R¹-ester with pyridine and ethyl chloroformate in dichloromethane in to prepare *cis*-4-R¹-oxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester

15 A process for preparing (-)-(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

a. combining vinyl-carbamic acid-R¹, wherein R¹ is benzyl, (1-benzotriazol-1-yl-propyl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine and 4-toluene-sulfonic acid monohydrate in toluene at a temperature of about 50°C to about 90°C to prepare *cis*-(2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid-R¹-ester wherein R¹ is benzyl;

b combining the resulting *cis*-(2-ethyl-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-4-yl)-carbamic acid-R¹-ester with pyridine and ethyl chloroformate in dichloromethane to prepare *cis*-4-R¹-oxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

c. combining *cis*-4-R¹-oxycarbonylamino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and ammonium formate in methanol with palladium/carbon to form a slurry and heating the resulting

50167967-113073

43
1/17

slurry at a temperature of about 35°C to about 60°C for about 30 minutes to about 3 hours to prepare 4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester;

5 d combining 4-amino-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester and (-)-dibenzoyl-L-tartaric acid or (-)-di-p-tolucyl-L-tartaric acid to form the (-)-dibenzoyl-L-tartaric acid salt or (-)-di-p-tolucyl-L-tartaric acid salt thereof;

10 e combining the resulting salt, 1,2-dichloroethane and an aqueous base with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde, followed by the addition of sodium triacetoxyborohydride to form a product;

f combining said product and 4-toluene sulfonic acid monohydrate to prepare (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, 4-toluene-sulfonate; and

15 g combining (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamino)-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, tosylate salt, sodium carbonate and methyl chloroformate in tetrahydrofuran at a temperature of about 20°C to about 25°C.

SECRET 113099

44
#

ABSTRACT

Methods of preparing CETP inhibitors are disclosed.

5

60167967-113000

45
47

No es
lo
mismo

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE 1,2,3,4-
TETRAHIDROQUINOLINAS 4-CARBOXIAMINO-2-SUSTITUIDAS

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a inhibidores de la proteína
5 de transferencia de ester colesterílico (CETP) y a un
procedimiento para la obtención de tales inhibidores

La arterioesclerosis y sus enfermedades arteriales
coronarias asociadas (CAD) es la primera causa de mortalidad
en el mundo industrializado. A pesar de los intentos de
10 modificación de los factores secundarios de riesgo
(tabaquismo, obesidad, falta de ejercicio) y del tratamiento
de la dislipidemia con modificaciones en la dieta y terapias
con fármacos, las enfermedades coronarias (CHD) siguen siendo
la causa más común de muerte en los Estados Unidos, donde las
15 enfermedades cardiovasculares aparecen en el 44% del total
de las muertes, con un 53% de las mismas asociadas con
enfermedades arterioescleróticas coronarias.

El riesgo de desarrollo de esta afección se ha
demostrado que está fuertemente correlacionado con ciertos
20 niveles de lípidos en el plasma. Aunque el elevado colesterol
LDL puede ser la forma más conocida de dislipidemia, no es
ni mucho menos el único lípido de importancia que contribuye
a las enfermedades coronarias (CHD). El bajo nivel de
colesterol HDL es también un conocido factor de riesgo para
25 las enfermedades coronarias (Gordon, D J, y col "High-

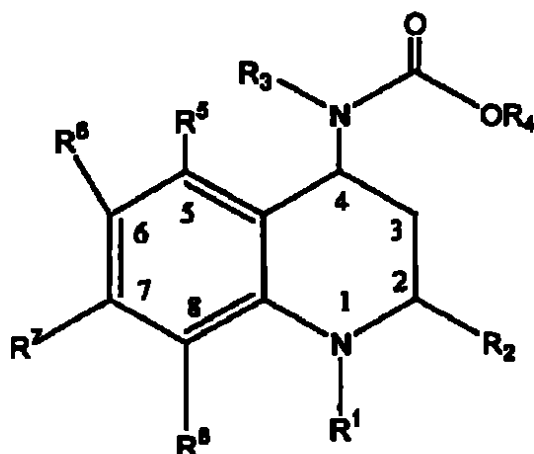
density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease"),
Circulation, (1989), 79 8-15)

Los niveles altos de colesterol LDL y triglicéridos se han correlacionado positivamente, mientras que altos niveles de colesterol HDL se han correlacionado negativamente con el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Así pues, la dislipidemia no es un perfil de riesgo único para las enfermedades coronarias sino que pueden constituirse de una o más alteraciones de los lípidos.

Entre los muchos factores de control de los niveles en plasma de estos principios condicionantes de enfermedad, la actividad de la proteína que transfiere el ester colesteroílico (CETP) afecta a los otros tres. EL papel de esta glicoproteína del plasma de 70 000 Daltons encontrada en diversas especies animales, incluyendo humanos, es la transferencia de ester colesteroílico y triglicéridos entre las partículas de lipoproteína, incluyendo lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y quilomicronas. El resultado neto de la actividad de la CEPT es una disminución del colesterol HDL y un incremento del colesterol LDL. Este efecto en el perfil de las lipoproteínas se cree que es pro-arteriogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil de lípidos constituye un riesgo elevado de enfermedad coronaria.

No existen terapias para elevar el HDL totalmente satisfactorias. La niacina puede incrementar significativamente el HDL, pero presenta serios problemas de tolerancia que reducen la adaptabilidad. Los fibratos y los inhibidores de HMG-CoA reductasa aumentan el colesterol HDL solo moderadamente. Como resultado hay una necesidad médica de un agente bien tolerado que pueda elevar significativamente los niveles de HDL en plasma, mediante lo cual se revierta o se desacelere la progresión de la arterioesclerosis.

La solicitud de cesión común U S N° 09/391 152 presentada el 7 de Septiembre de 1999 y titulada 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA 4-CARBOXIAMINO-2-SUSTITUIDA, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia, se refiere a compuestos de la siguiente fórmula general



Específicamente, se describe el compuesto ester

47
+19

US
619786

etílico del ácido [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trisfluorometil-
bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico También se describe un
procedimiento para la preparación de este compuesto en el

5 ejemplo 7

Así pues, aunque hay una variedad de terapias
antiarterioesclerosis, hay una necesidad continua y una
búsqueda continua en este campo de la técnica de compuestos
para el tratamiento de la arterioesclerosis, y procedimientos
10 apropiados para la preparación de tales compuestos

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención es el 4-
toluensulfonato del ester etílico del ácido 4-(3,5-bis-
trifluorometilbencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
15 dihidro-2H-quinolina-1-carboxilo

Otro aspecto de la presente invención es el ester
etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-
trifluorometilbencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
dihidro-2H-quinolina-1-carboxilo o sales farmacéuticamente
20 aceptables del mismo, preferiblemente la sales 4-toluen-
sulfonato del mismo

Otro aspecto de la presente invención es el ester
etílico del ácido *cis*-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y sales farmacéuticamente
25 aceptables del mismo, preferiblemente la sal (-)di-benzoil-L-

49,
L

tartrato o la sal del ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico del mismo

Otro aspecto de la presente invención está relacionado con el procedimiento de preparación del ester etílico del
5 ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico que comprende la combinación de 4-toluensulfonato del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometilbencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-
10 3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, y carbonato sódico en tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C en presencia de cloroformato de metilo

Otro aspecto de la presente invención se refiere al
15 procedimiento de preparación del 4-toluensulfonato del ester del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, que comprende

a combinación el ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y ácido
20 (-)-dibenzoil-L-tartárico (anhidro) o ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico para formar la sal del ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico o la sal del ácido di-p-toluoil-L-tartárico del mismo,

25 b combinación de la sal resultante, 1,2-dicloroetano y una

base acuosa con 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio, y c adición de ácido 4-toluenosulfónico monohidratado

Preferiblemente se usa el ácido (-)-dibenzoil-L-
5 tartárico (anhidro)

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico que comprende,

10 la combinación del ester etílico del ácido cis-4-benciloxicarbonilamino-2-etil-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y formato de amonio en metanol con paladio/carbono para formar una suspensión y calentamiento de la suspensión resultante a una temperatura de
15 aproximadamente 35°C a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del ester R¹ del ácido cis-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)-
20 carbámico, en el que R¹ es bencilo, t-butilo o alquilo C₁-C₄, que comprende la combinación de un ácido R¹-vinil-carbámico, (1-benzotriazol-1-il-propil)-(4-trifluormetil-fenil)-amina y ácido 4-toluensulfónico monohidratado en tolueno a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C
25 Preferiblemente el procedimiento incluye la etapa adicional

de combinar el ester R¹ del ácido cis-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)carbámico resultante con piridina y cloroformato de etilo en diclorometano para preparar el ester etílico del ácido cis-4-R¹-oxícarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico que comprende

a la combinación del ácido R¹ vinyl-carbámico, en el que R¹ es bencilo, ácido (1-benzotriazol-1-il-propil)-(4-trifluorometil-fenil)-amina y ácido 4-toluen-sulfónico monohidratado en tolueno a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C para preparar el ester R¹ del ácido cis-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)carbámico, en el que R¹ es bencilo,

b la combinación del ester R¹ del ácido cis-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)carbámico resultante con piridina y cloroformato de etilo en diclorometano para preparar el ester etílico del ácido cis-4-R¹-oxícarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico

c la combinación del ester etílico del ácido cis-4-R¹-

52
T

oxycarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico y formato de amonio en metanol con paladio/carbono para formar una suspensión y calentamiento de la suspensión resultante a una temperatura de
5 aproximadamente 35°C a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas para preparar el ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico,
d combinación del ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-
10 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y el ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico o el ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico para formar la sal del ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico o la sal del ácido di-p-toluoil-L-tartárico del mismo,
15 e combinación de la sal resultante, 1,2-dicloroetano y una base acuosa con 3,5-bis-(trifluorometilo)benzaldehído, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico para formar un producto,
f combinación del mencionado producto y ácido 4-
20 toluensulfónico monohidratado para preparar el 4-toluen-sulfonato del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, y
g combinación del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-
25 (3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-

53
55

3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, sal tosilato, cloroformato de metilo y carbonato sódico en tetrahydrofurano a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C en presencia de cloroformato de metilo

5 En contraste con el procedimiento descrito en el ejemplo 7 de la solicitud U S N° 09/391 152, los cuatro intermedios II, V, VI y VII se aíslan y purifican fácilmente como material cristalino La formación de III produce un producto más puro ya que la reacción se lleva a cabo con material de
10 partida II puro La resolución mediante la formación clásica de la sal diastomérica es mucho más fácil a escala que el uso de cromatografía quiral Además la cristalización de los productos finales (por ejemplo, la forma anhidra, la forma etanolato) se facilita por la alta pureza del compuesto de
15 fórmula VII

Tal como se usa en el presente documento el término mamíferos hace referencia a todos los mamíferos que contienen CETP en su plasma, por ejemplo, conejos y primates tales como monos y humanos Algunos otros mamíferos, por ejemplo,
20 perros, gatos, ganado, cabras, ovejas y caballos no presentan CETP en su plasma y no se incluyen en el presente documento

El término etanolato se refiere a un etanol de solvatación

Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que
25 los vehículos, portadores, diluyentes o excipientes, y/o

54
55

sales deben ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación, y no deteriorar el recipiente de los mismos

Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "disolvente inerte a la reacción" y "disolvente inerte" se refieren a un disolvente o mezcla de disolventes que no interacciona con los materiales de partida, reaccionantes, intermedios o productos de forma que afectase negativamente al rendimiento del producto deseado

Otros aspectos y ventajas se harán evidentes a partir de la memoria descriptiva y reivindicaciones de la invención

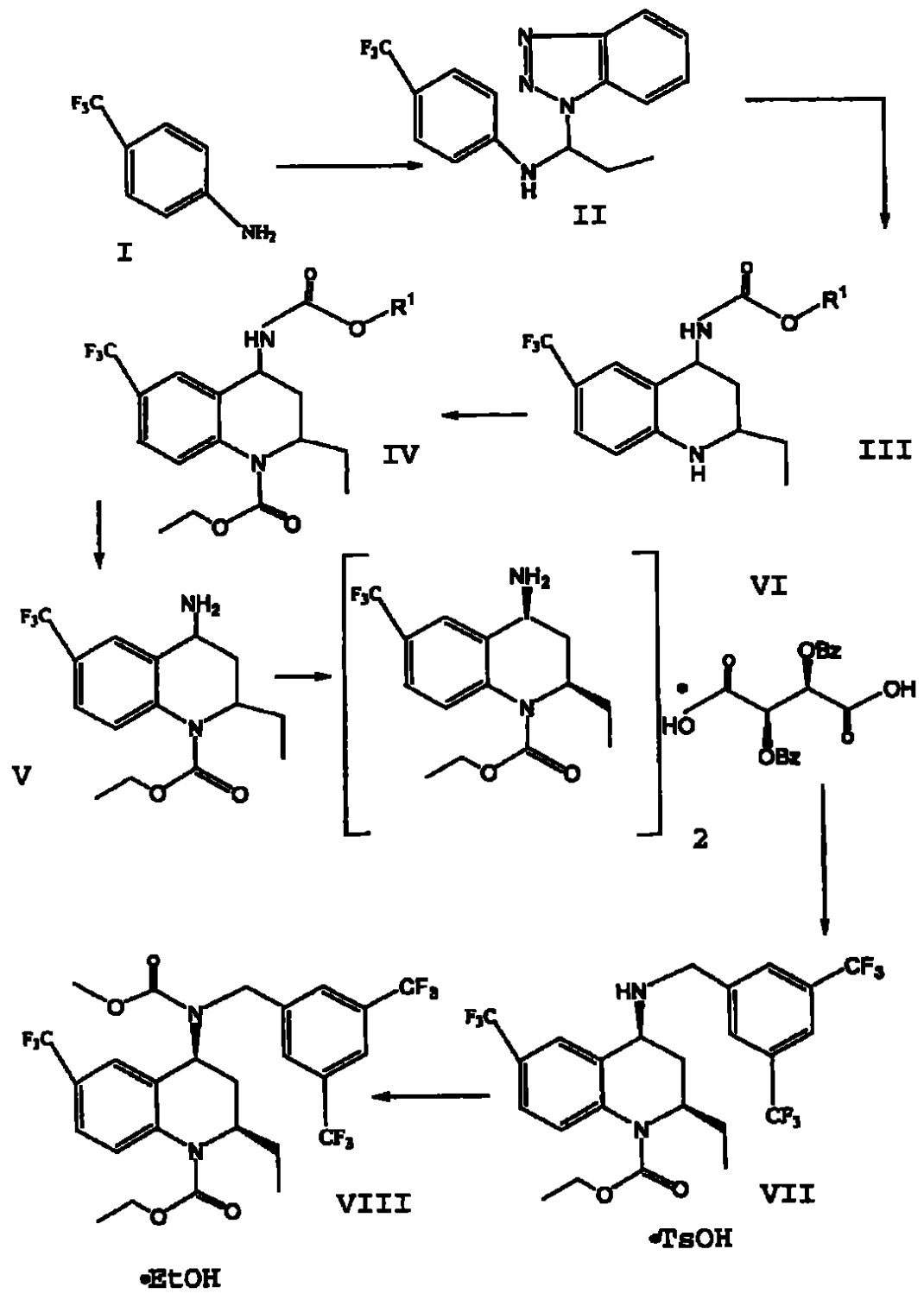
Descripción detallada de la invención

En general el compuesto de la presente invención, el ester etílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, puede obtenerse mediante los procedimientos que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, de forma particular a la luz de la descripción del presente documento. Ciertos procedimientos para la obtención del compuesto de la presente invención se proporcionan como aspectos adicionales de la misma y se describen a continuación, incluyéndose en la parte experimental

51
5

11

ESQUEMA



36
L

De acuerdo con el anterior esquema, la amina de fórmula II puede prepararse mediante la combinación de benzotriazola, 4-(trifluorometil)anilina (I) y propionaldehído en un disolvente no polar tal como tolueno a temperatura ambiente
5 (de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 3 horas)

El ester de fórmula III puede prepararse mediante la combinación del ester R' del ácido vinyl-carbámico (en el que R' es bencilo, t-butilo o alquilo (C₁-C₄)), la amina de
10 fórmula II y ácido p-toluensulfónico monohidratado en un disolvente inerte tal como tolueno a temperatura elevada (de aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C) durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 3 horas
Preferiblemente R' es bencilo

15 El compuesto de fórmula IV puede prepararse mediante la combinación del ester de fórmula III, cloroformato de etilo y una base de amina tal como piridina en un disolvente inerte y no nucleofílico tal como diclorometano seco resultando una reacción exotérmica

20 El compuesto de fórmula V puede prepararse mediante el tratamiento del producto de la reacción precedente con formato de amonio, paladio sobre carbono en un disolvente polar y prótico tal como metanol a una temperatura de aproximadamente 35°C a aproximadamente 60°C durante
25 aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 3 horas

La secuencia de reacción prosigue vía preparación de la formación clásica de la sal diastomérica mediante la combinación del ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y el ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (anhidro) seguido de la adición de un disolvente alcohólico tal como etanol a temperatura ambiente (por ejemplo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C) durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas para formar la sal del ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico del mismo. De forma alternativa, el ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico puede utilizarse en lugar del ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico.

El compuesto de fórmula VII puede prepararse por tratamiento de la sal de fórmula VI, 1,2-dicloroetano y una base acuosa tal como hidróxido sódico con 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C) durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Seguidamente se añade el ácido 4-toluensulfónico monohidratado a temperatura ambiente (por ejemplo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C).

El compuesto de fórmula VIII puede prepararse mediante la combinación del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-

58
14

3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y carbonato sódico en tetrahidrofurano a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C) en presencia de cloroformato de metilo Se puede preparar una forma
5 cristalina del etanolato del anterior compuesto a partir del compuesto amorfo por recristalización a partir de etanol/agua a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, preferiblemente a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 18 horas
10 Típicamente el intervalo está entre aproximadamente un 3% y 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

15 De forma alternativa, la forma cristalina del etanolato puede prepararse utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente pero sin la utilización de etanol solo Los materiales filtrados se granulan típicamente durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas
20 seguido de secado con aire

La forma amorfa del compuesto ester 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 en el ejemplo 10
25 siguiente del presente documento

39
17

Puede prepararse una forma cristalina anhidra del anterior compuesto a partir del compuesto amorfo por recristalización a partir de hexanos (disolvente constituido de isómeros de hexano (por ejemplo, n-hexano, ciclohexano, metilpentano, etc)) a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente 60°C seguido típicamente de granulación del material filtrado durante aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas y seguido de secado al aire

De forma alternativa, el cristal anhidro puede prepararse a partir de la forma cristalina del etanolato (descrito anteriormente) utilizando procedimientos análogos al procedimiento inmediatamente precedente Además, el rendimiento de este procedimiento puede mejorarse mediante destilación azeotrópica del etanol de los hexanos

Se observa que como los cristales anhidro y etanolato presentan diferentes niveles de energía, el sembrado con la forma anhidra o etanolato puede determinar la forma cristalina aislada Como se sabe en la técnica, la presencia de cristales de siembra en el aire en un laboratorio puede ser un elemento de "sembrado" suficiente En una realización los cristales anhidros pueden obtenerse utilizando hexanos y los cristales anhidros resultantes pueden utilizarse para sembrar la producción de más cristales anhidros a partir del etanol

60
121

Una dosificación preferida es de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg/día del compuesto preparado por el procedimiento de la presente invención, preferiblemente los cristales anhidros. Una dosificación especialmente preferida es 5 aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg/día.

El compuesto de la presente invención puede utilizarse para el tratamiento de arterioesclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteíнемia, hipoalfalipoproteíнемia, hipercolesterolemia, 10 hipertrigliceridemia, familiarhipercolesterolemia, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, daño por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un 15 mamífero (incluyendo un humano ya sea varón o mujer).

El compuesto de la presente invención puede también utilizarse en combinación con un segundo compuesto. El segundo compuesto puede ser un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la secreción MTP/Apo B de la 20 proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, un activador PPAR, un inhibidor de recaptación del ácido de la bilis, un inhibidor de la absorción del colesterol, un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT o un secuestrante del 25 ácido de la bilis.

La dosificación del compuesto de la presente invención que se administra variará generalmente de acuerdo a principios bien conocidos en la técnica teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad a ser tratada y la ruta de administración. En general, el compuesto se administrará a un animal de sangre caliente (tal como un humano, animal de granja o animal de compañía) de forma que se reciba una dosis efectiva, normalmente una dosis diaria administrada en una o en porciones divididas, por ejemplo una dosis dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día. Las anteriores dosificaciones son ejemplificantes del caso medio, puede haber, por supuesto, casos particulares donde se requieran mayores o menores intervalos de dosificación, tales desviaciones están dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto de la presente invención es administrable oralmente y se usa adecuadamente en combinación con un vehículo, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, adecuado para las formas de dosificación oral. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas sólidas inertes o diluyentes y soluciones estériles orgánicas o acuosas. El compuesto activo estará presente en la citada composición en cantidad suficiente para proporcionar la

dosificación deseada en el intervalo descrito en el presente documento Así pues, para la administración oral el compuesto puede estar combinado con un vehículo, portador o diluyente sólido o líquido adecuado para formar cápsulas, comprimidos, 5 polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener componentes adicionales tales como aromatizantes, edulcorantes y similares

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares pueden 10 también contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, excipientes tales como fosfato dicálcico, un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, un lubricante tal como estearato de magnesio, y un agente 15 edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, por ejemplo una cápsula de gel, puede contener, además o en lugar de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un glicérido graso o mezclas de glicéridos grasos, tal como 20 aceite de oliva, o glicéridos Migloyl™ o Capmul™

Pueden estar presentes otros materiales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con laca, azúcar o ambos Un jarabe o elixir puede 25 contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente

edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte y un aromatizante tal como aroma de cereza o naranja

El compuesto de la presente invención puede administrarse también parenteralmente Para administración
5 parenteral el compuesto puede estar combinado con medios orgánicos o acuosos estériles para formar soluciones o suspensiones inyectables Las soluciones inyectables preparadas de esta manera pueden administrarse de forma intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o
10 intramuscularmente

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de las soluciones o dispersiones inyectables estériles En todos los casos, la
15 forma debe ser estéril y debe ser fluida para procurar que presente una fácil inyectabilidad Debe ser estable en las condiciones de obtención y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos Se pueden esterilizar, por ejemplo,
20 mediante filtración a través de un filtro que retenga bacterias, por incorporación de agentes de esterilización en las composiciones o por irradiación o calentamiento de las composiciones cuando la citada irradiación o calentamiento sea compatible con la formulación del medicamento

25 Las formulaciones farmacéuticas adicionales pueden

64
17

incluir, inter alia, supositorios, comprimidos sublinguales, formas de dosificación tópicas y similares y aquellas preparadas de acuerdo a los procedimientos que son conocidos comúnmente en la técnica

5

EJEMPLOS

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato de puntos de fusión Thomas Hoover o un aparato DSC. A menos que se especifique otra cosa, se usó el CDCl₃ para los espectros NMR (resonancia magnética nuclear) Schwarzkopf

10 Microanalytical Laboratory llevó a cabo el microanálisis. Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron comercialmente y se utilizaron sin purificación.

Ejemplo 1

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

15 Se cargó un matraz de dos litros y de cuatro bocas en atmósfera de nitrógeno con benzotriazola (36,96 g, 310 mmol, 1,0 eq) y tolueno seco (400 ml). Se añadió una solución de 4-(trifluorometil)anilina (39,1 ml, 310 mmol, 1,0 eq) y 50 ml de tolueno a temperatura ambiente durante un minuto. Se
20 añadió luego una solución a temperatura ambiente de propionaldehído (24,6 ml, 341 mmol, 1,1 eq) y 50 ml de tolueno durante 20 minutos. Hubo una exotermia de 23°C a 30°C durante esta adición. Después de agitar 24 horas, se añadió n-heptano (500 ml), y la suspensión se agitó una hora más.
25 La suspensión se filtró, se lavaron los sólidos con n-heptano

65
A

(1 x 100 ml, luego 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%) Después de 24 h, se aisló una segunda tanda del filtrado (8,7 g, 9%)

5 Punto de fusión (p f) 130-132°C, ¹H NMR (resonancia magnética nuclear de protones) (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 (resonancia magnética

10 nuclear del carbono 13) (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 49,32, 146,19, 131,46, 127,73, 126,8, 125,33 (c, J=270 Hz), 124,44, 119,88, 118,27 (c, 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 127,73, 126,8, 124,44,

15 119,88, 112,91, 111,56, 71,03, carbonos CH₂ δ 28,08, carbonos CH₃ δ 10,29, IR (máximos) 3292 (s), 3038 (m), 2975 (m), 1621 (s), 1331 (s), 1114 (vs), Anál calculado para C₁₆H₁₃N₄F₃ C, 59,99, H, 4,72, N, 17,49 Encontrado (primera tanda) C, 60,16, H, 4,74, N, 17,86 Encontrado (segunda tanda) C,

20 59,97, H, 4,66, N, 17,63

Ejemplo 2

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

Se cargó un matraz de un litro y de cuatro bocas en

25 atmósfera de nitrógeno con ester bencílico del ácido N-

66
187

vinilcarbámico (27,66 g, 156 mmol, 1,0 eq) y tolueno seco (500 ml) Se añadieron (1-benzotriazol-1-il-propil)-(4-trifluorometil-fenil)-amina (50,0 g, 156 mmol, 1,0 eq) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (279 mg, 1,56 mmol, 5 0,01 eq), y la mezcla se calentó a 70°C Después de 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de separación Se añadió acetato de etilo (500 ml) La mezcla se lavó con NaOH 1N 1 x 200 ml, H₂O 1 x 200 ml, salmuera 1 x 200 ml y se secó (MgSO₄) La mezcla se 10 filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo 1 x 50 ml El filtrado se concentró a aproximadamente 250 ml Se añadieron 500 ml de tolueno y la mezcla se concentró a aproximadamente 500 ml Se añadieron 500 ml de n-heptano, la suspensión se agitó 1 h, se filtró a través de un embudo 15 Buchner, y se secó Se aisló el ester bencílico del ácido cis-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)carbámico como un polvo blanco (45,04 g, 76%) p f 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 20 (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 (c, J=270 Hz), 125,06, 123,50, 121,73, 115,2 (c, J=31,7 25 Hz), 113,33, 65,85, 52,09, 47,83, 34,02, 28,68, 9,93,

67

107

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, 53,09, 47,83, carbonos CH₂ δ 65,85, 34,02, 28,68, carbonos CH₃ δ 9,93, IR (máximos) 3430 (m), 3303 (s), 2951 (m), 1686 (vs), 1542 (vs), 1088 (vs), MS (espectroscopía de masas) (APCI+) (ionización química a presión atmosférica) m/z (intensidad relativa) 379 (M+H⁺, 53), 228 (100), Anál calculado para C₂₀H₂₁N₂O₂F₃ C, 63,48, H, 5,59, N, 7,40 Encontrado C, 63,69, H, 6,06, N, 7,36

10

Ejemplo 3

Ester etílico del ácido cis-4-benciloxycarbonilamino-2-etil-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico

Se cargó un matraz de tres litros y de cuatro bocas en atmósfera de nitrógeno con ester bencilico del ácido cis-(2-
15 etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)carbámico (96,0 g, 254 mmol, 1,0 eq), diclorometano seco (720 ml) y piridina seca (103 ml, 1,27 mol, 5,0 eq) Se añadió una solución de cloroformato de etilo (121 ml, 1,27 mol, 5,0 eq) en diclorometano seco (240 ml) lentamente
20 durante 4 horas La adición fue exotérmica y requirió un condensador de reflujo Una vez se completó la adición de cloroformato, se enfrió la reacción en un baño de hielo y se añadieron 1350 ml de NaOH 1N La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se transfirió aun embudo de separación Se
25 separaron las capas y el extracto acuoso se lavó con

68
78

diclorometano 1 x 1l Las capas de diclorometano combinadas
se lavaron con HCl 1N 1 x 1350 ml, NaHCO₃ acuoso saturado 1
x 1 l, salmuera 1 x 1 l y se secaron (Na₂SO₄) La mezcla se
filtró, y el filtrado se concentró hasta obtener un aceite
5 naranja Se añadieron 570 ml de etanol absoluto y se
concentró la solución Los sólidos se disolvieron en 1370 ml
de etanol absoluto Se añadieron 570 ml de H₂O gota a gota
durante 45 minutos La suspensión fina resultante se agitó
durante 18 horas y se filtró Los sólidos se lavaron con una
10 mezcla fría de etanol absoluto/agua 7 3 (1 x 250 ml, luego
1 x 100 ml) y se secaron (a vacío, 45°C) para dar el ester
etílico del ácido cis-4-benciloxicarbonilamino-2-etil-
trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico como
un sólido blanco cristalino (94,54 g, 83%) p f 92-96°C, ¹H
15 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-d₆, 100 MHz) δ 155,97, 154,43, 139,44, 136,21, 134,33,
20 128,61, 128,33, 126,32, (c, J=31,7 Hz), 126,18, 124,22,
124,19, 124,12 (c, 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, carbonos CH δ 128,61, 128,33, 128,22,
25 126,18, 124,22, 124,19, 120,74, 120,70, 53,47, 46,79,

69
7

carbonos CH_2 δ 67,22, 62,24, 37,75, 28,25, carbonos CH_3 δ 14,38, 9,78, IR (máximos) 3304 (s), 3067 (m), 3033 (m), 2982 (m), 2932 (m), 1723 (s), 1963 (s), 1545 (s), MS (espectroscopía de masas) (APCI+) m/z (intensidad relativa)
5 451 ($\text{M}+\text{H}^+$, 2), 300 (100), Anál calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3$ C, 61,33, H, 5,60, N, 6,22 Encontrado C, 61,07, H, 5,69, N, 6,22

Ejemplo 4

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

Se cargó un matraz de un litro y de cuatro bocas en atmósfera de nitrógeno con ester etílico del ácido cis-4-benciloxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (40,1 g, 89 mmol, 1,0 eq), metanol
15 (400 ml), y formato de amonio (14,0 g, 223 mmol, 2,5 eq) Se añadió un 10% de Pd/C con un 50% de humedad (4,0 g), y la suspensión se calentó a 40°C durante 1 hora Después de 1,5 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró con celite La torta se lavó con metanol 2 x 100 ml
20 El filtrado se concentró hasta aproximadamente 75 ml, se transfirió a un embudo de separación, y se diluyó con 400 ml de acetato de etilo La mezcla se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 1 x 125 ml, salmuera 1 x 100 ml y se secó (Na_2SO_4) La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta
25 un aceite claro El aceite se cristalizó a partir de 100 ml

70
72

de n-heptano para dar el ester etílico del ácido *cis*-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico como un sólido blanco cristalino (26,05 g, 93%)
 p f 61,5-63,5°C, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,79 (t, 3H, J=7,4
 5 Hz), 1,24 (m, 4H), 1,42 (m, 1H), 1,51 (br s, 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 NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 154,6, 139,3, 138,9, 126,3, (c, J=32 Hz), 125,7, 124,3 (c, J=271 Hz), 123,5, 119,8, 61,96, 54,16, 46,91, 41,50, 28,85, 14,38,
 10 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 (máximos) 3350 (s), 3293 (m), 2972 (s), 1697 (vs), MS (APCI+) m/z (intensidad relativa) 358
 15 (M+H+CH₃CN⁺, 55), 317 (M+H⁺, 7), 300 (100), Anál calculado para C₁₃H₁₉N₂O₂F₃, C, 56,96, H, 6,06, N, 8,86 Encontrado C, 56,86, H, 6,28, N, 8,82

Ejemplo 5

Sal hemi-(-)-dibenzoil-L-tartrato de ester etílico del ácido
 20 (-)-(2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico

Se cargó un matraz de un litro y de cuatro bocas en atmósfera de nitrógeno con ester etílico del ácido *cis*-4-benciloxycarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-
 25 2H-quinolina-1-carboxílico (24,0 g, 75,9 mmol, 1,0 eq) y

71
7-9
7-7

ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (anhidro) (27,19 g, 75,9 mmol, 1,0 eq) Se añadieron 300 ml de etanol aproximadamente al 97% (preparado mediante adición de 10,5 ml de H₂O a 500 ml de etanol absoluto, se mezcla y se toman 300 ml) La mezcla
5 se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se filtró Los sólidos se lavaron con etanol de aproximadamente 97% 1 x 48 ml y se secó para dar la sal hemi-(-)-dibenzoil-L-tartrato de ester etílico del ácido (-)-(2R, 4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico
10 como un sólido blanco cristalino (14,77 g, 39%) p f 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, protón metino en DBTA), 7,47 (m, 2H, protones aromáticos del DBTA), 7,6 (m, 3H, protones
15 aromáticos del DBTA), 7,68 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,2 (br s, NH₃⁺, no integrado), 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 (c, J=31,7 Hz), 124,69 (c, J=271 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, 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 (máximos) 3278 (m), 2400-3100
20 (banda), 1703 (vs), MS (APCI+) m/z (intensidad relativa) 358
25

(M+H+CH₃CN⁺, 55), 317 (M+H⁺, 7), 300 (100), Anál calculado para C₁₃H₁₉N₂O₂F₃ C₉H₇O₄ C, 58,18, H, 5,29, N, 5,65 Encontrado C, 57,99, H, 5,15, N, 5,64, HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) quiral fase móvil n-hexano 2-propanol HOAc
 5 950 50 2, flujo 1,50 ml/min, temperatura de la columna 40°C, empaquetamiento AD 4,6 x 250 mm, concentración aproximada de la muestra 0,5 mg/ml en aproximadamente n-hexano 2-propanol
 1 1 El racemato auténtico muestra unos tiempos de retención de 7,5 minutos y 10,0 minutos La sal hemi-(-)-dibenzoil-L-
 10 tartrato de ester etílico del ácido (-)-(2R, 4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico 10,0 minutos, 88,9%, 7,5 minutos << 1%, 2,0 minutos (frente del disolvente) 11,1%, [α]_D = -153 (c=1,07, CH₃OH)

Ejemplo 6

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

Se suspendió la sal hemi-(-)-dibenzoil-L-tartrato de ester etílico del ácido (-)-(2R, 4S)-4-amino-2-etil-6-
 20 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (13,0 g, 26,2 mmol, 1,0 eq) en 1,2-dicloroetano (260 ml) en un embudo de separación de 500 ml La mezcla se lavó con NaOH 1N 1 x 65 ml, salmuera 1 x 65 ml y se secó (MgSO₄) La mezcla se filtró, se concentró hasta aproximadamente 80 ml y se
 25 transfirió a un matraz de tres bocas de 250 ml Se añadió



3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (4,53 ml, 27,5 mmol, 1,05 eq) y la mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (11,1 g, 52,4 mmol, 2,0 eq) de una vez, y se agitó la
5 suspensión blanca durante 18 horas. Se añadieron 50 ml de 1,2-dicloroetano y 50 ml de NaOH 2N, y la fase acuosa se extrajo con 1,2-dicloroetano 2 x 50 ml. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1N 1 x 31 ml, de NaHCO₃ acuoso saturado 1 x 50 ml, salmuera 1 x 50 ml y se
10 secaron (Na₂SO₄). La mezcla se filtró y se concentró hasta un aceite claro. El aceite se disolvió en metanol (71 ml). Se añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (5,23 g, 27,5 mmol, 1,05 eq). Después de 5 minutos se añadieron 284 ml de eter isopropílico. La solución se concentró hasta
15 aproximadamente 35 ml, se transfirió a un matraz de 500 ml de tres bocas (agitado mecánicamente), y se diluyó con 284 ml de eter isopropílico. En 10 minutos se formó una suspensión no espesa blanca. Después de agitar 3 horas, la suspensión se filtró y la torta se lavó con eter isopropílico
20 2 x 70 ml. Después del secado, se aisló la sal tosilato del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico como un sólido blanco (16,18 g, 86% de rendimiento total) p f 191-192°C, ¹H NMR
25 (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, 1 H), 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),
 5 ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 154,00, 145,46, 140,21, 138,39, 135,33, 132,51, 131,62, 130,79 (c, $J=33,2$ Hz), 128,49, 127,40, 125,82, 125,36, 124,99 (c, $J=31,7$ Hz), 124,59 (c, $J=271$ Hz), 123,69 (c, $J=273$ Hz), 123,44, 120,33, 62,32, 53,99, 53,79, 47,98, 33,30, 28,61, 21,13, 14,63, 9,58, DEPT
 10 espectro 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 CH_2 δ 62,32, 47,98, 33,30, 28,61, carbonos CH_3 δ 21,13, 14,63, 9,58, IR (máximos) 2300-
 15 3100 (ancho), 2974 (m), 2731 (m), 2620 (m), 2455 (m), 1714 (s), 1621 (m), 1283 (vs), 1169 (vs), 1126 (vs), MS (ES+) m/z (intensidad relativa) 584 ($\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3+\text{CN}^+$, 100), 543 ($\text{M}+\text{H}^+$, 80), Anál calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_9$, $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3\text{S}$ C, 52,11, H, 4,37, N, 3,92 Encontrado C, 52,15, H, 4,22, N, 3,69, $[\alpha]_D=-77,9$
 20 (c=1,05, CH_3OH)

Ejemplo 7

Ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-aminol-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico
 25 monoetanolato

75
46

Se añadió Na_2CO_3 (s) (6,75 g, 63,7 mmol, 3,5 eq) a una solución a temperatura ambiente de sal tosilato del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (13,0 g, 18,2 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano seco (130 ml). Se añadió cloroformato de metilo neto (3,51 ml, 45,5 mmol, 2,5 eq) gota a gota durante 2 minutos. Después de 24 horas, la mezcla se concentró hasta 65 ml, se diluyó con 260 ml de acetato de etilo y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se lavó con HCl 1N (evolución del CO_2) 1 x 90 ml, NaHCO_3 saturado acuoso 1 x 90 ml, salmuera 1 x 90 ml, y se secó (MgSO_4). La filtración y la concentración del filtrado dio un aceite claro que se destila con etanol 2B, 3 x 33 ml. El aceite se disolvió en 33 ml de etanol 2B y se sembró con unos pocos miligramos del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico monoetanolato. Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y se secó para dar el ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico monoetanolato como un polvo blanco cristalino (8,66 g, 74%).

p f 54-58°C, ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 55°C) δ 0,73 (t, 3H,

76

78

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 (c, 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), ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 157,74, 154,37, 141,73, 140,05, 133,83, 132,14 (c, J=33 Hz), 126,94, 124,49, 123,96 (c, J=273 Hz), 123,13 (c, 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 cuartete aparece tapado bajo el pico δ 126,94, con J 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, 18,29, 14,32, 9,22, IR (máximos) 3489 (s), 2974 (s), 2884 (m), 1701 (vs), 1280 (vs), 1131 (vs), MS (ES+) m/z (intensidad relativa) 601 (M+H⁺, 100), Anál calculado para C₂₆H₂₃N₂O₄F₉ C₂H₆O C, 52,01, H, 4,83, N, 4,33 Encontrado C, 51,84, H, 4,54, N, 4,33, HPLC quiral fase móvil n-hexano 2-propanol HOAc 950 50 2, flujo 1,0 ml/min, 254 nm, empaquetamiento AD 4 6 x 250 mm, temperatura de la columna 40°C, concentración de la muestra aproximadamente 0,5 mg/ml en n-hexano 2-propanol 90 10, tiempos de retención para el racemato auténtico 3,6 y 4,6 min El ester etílico del ácido (-)-(2R, 4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-

trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico monoetanolato mostró 4,6 minutos, 99,1% y 3,6 minutos, no detectado, $[\alpha]_D = -93,3$ ($c=1,08$, CH_3OH)

Ejemplo 8

5 Ester 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

Se cargó una parte de 2,6 g del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (una mezcla de material predominantemente amorfo con trazas de etanolato en forma cristalina, el compuesto del título se preparó también de forma análoga a partir de material amorfo puro o etanolato puro) en 13 mililitros de hexanos y se calentó hasta llegar a la disolución a 60°C. Se retiró el calor y se dejó que la reacción se enfriase hasta temperatura ambiente durante un período de una hora. La reacción se sembró con ester 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 18 horas en condiciones ambientales. De forma alternativa, los cristales anhidros se pueden preparar a partir de los hexanos sin sembrado. El producto se recogió por filtración y secado al aire.

25 Microscopía de fusión

En aceite tipo A	disolución a 50°C
Seco	fusión clara a 86°C

Apariencia polvo blanco pulverulento

5

Ejemplo 9

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

- 10 Se disolvieron 4,0 g del ester 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 3,5 ml de etanol y se disolvió con ultrasonidos durante 2 minutos hasta completar la disolución
- 15 Se formó un sólido blanco al que se añadieron 10 ml de etanol y se agitó a temperatura ambiente durante la noche Se filtró un sólido blanco y se recogió en un filtro de papel LS de 0,22 micras seguido de lavado con 15 ml de etanol

Microscopía de fusión

20

En aceite tipo A	disolución y fusión a 43°C con pérdida de agua
Seco	fusión clara a 43°C

Apariencia polvo blanco pulverulento

5

Ejemplo 10

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

Se enfrió una solución del ester etílico del ácido cis-4-
 10 (3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-
 3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (2,0 g, 3,7 mmol) y
 piridina (0,58 g, 7,4 mmol) en 100 ml de diclorometano en un
 baño agua/hielo mientras que se añadía lentamente
 cloroformato de metilo (0,87 g, 9,2 mmol) Tras agitar
 15 durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de
 reacción se lavó dos veces con solución de ácido clorhídrico
 2N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se
 concentró a vacío para dar el producto bruto, el cual se
 purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando
 20 una mezcla 5-10% de acetato de etilo/hexanos como eluyente
 para dar 1,8 g del producto del título MS m/z 601 ($M^+ + 1$),
 ^1H NMR (coalescencia de mezcla de conformeros, $CDCl_3$) δ 0,6-
 0,8 (ma, 3H), 1,3-1,5 (ma, 2H), 1,6-1,75 (ma, 1H), 2,1-2,3

30
22

(ma, 1H), 3,7-3,9 (sa, 3H), 4,0-4,4 (ma, 4H), 5,0-5,6 (ma, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,4-7,6 (ma, 2H), 7,6, 7,8 (ma, 3H)

Se preparó el ester 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 ópticamente enriquecida por resolución del racemato correspondiente, o un intermedio en su síntesis, mediante procedimientos convencionales

Ejemplo 11

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

Se concentró a vacío una solución bruta de aproximadamente 42 g de ester 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 500 ml de acetato de etilo (obtenido vía el procedimiento descrito en el ejemplo 7) hasta un volumen de 100-135 ml. El acetato de etilo que aún quedaba se eliminó con EtOH 2B 3 x 220 ml hasta un volumen final de 100-135 ml. Esta solución se sembró con un cristal de ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico anhídrido. Tras agitación durante 18 horas a temperatura ambiente la suspensión se filtró y se secó a

vacío para dar 19,81 g de ester etílico del ácido (-)-
(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-
amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-
carboxílico anhídrido El comportamiento de punto de fusión fue
5 el mismo que el del material preparado en el ejemplo 8
confirmando que era el anhídrido natural del material

Habiendo descrito la presente invención como antecede se
declaran como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 1 4-toluensulfonato del ester etílico del ácido 4-(3,5-
5 bis-trifluorometilbencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
dihidro-2H-quinolina-1-carboxilo
- 2 El estereoisómero ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-
4-(3,5-bis-trifluorometilbencilamino)-2-etil-6-
trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico o sales
10 del mismo
- 3 El estereoisómero de la reivindicación 2 en el que la
sal es el 4-toluensulfonato
- 4 La sal del ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico del
ester etílico del ácido cis-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-
15 3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico
- 5 La sal (-)dibenzoil-L-tartrato del ester etílico del
ácido cis-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
quinolina-1-carboxílico
- 6 El ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-amino-2-etil-
20 6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico o
sales del mismo
- 7 El estereoisómero de la reivindicación 6 en el que la
sal es (-)di-benzoil-L-tartrato
- 8 El estereoisómero de la reivindicación 6 en el que la
25 sal es la sal del ácido (-)di-p-toluol-L-tartárico

- 9 Un procedimiento para la preparación del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico que comprende la combinación de ester
- 5 etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, sal tosilato, carbonato de sodio y cloroformato de metilo en tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C
- 10 10 Un procedimiento para la preparación del 4-toluensulfonato del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico que comprende
- a combinación el ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y ácido
- 15 (-)-dibenzoil-L-tartárico (anhidro) o ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico para formar la sal del ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico o la sal del ácido di-p-toluoil-L-tartárico del mismo,
- 20 b combinación de la sal resultante, 1,2-dicloroetano y una base acuosa con 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio, y
- c adición de ácido 4-toluenosulfónico monohidratado
- 11 El procedimiento de la reivindicación 10 en el que se
- 25 combinan el ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-

trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (anhidro)

12 Un procedimiento para la preparación de ester etílico del ácido *cis*-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico que comprende la combinación de ester etílico del ácido *cis*-4-benciloxycarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y formato de amonio en metanol con paladio/carbono para formar una suspensión y calentamiento de la suspensión resultante a una temperatura de aproximadamente 35°C a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas

13 Un procedimiento para la preparación del ester R¹ del ácido *cis*-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)carbámico, en el que R¹ es bencilo, t-butilo o alquilo (C₁-C₄), que comprende la combinación de un ácido R¹-vinil-carbámico, (1-benzotriazol-1-il-propil)-(4-trifluorometil-fenil)-amina y ácido 4-toluensulfónico monohidratado en tolueno a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C

14 El procedimiento de la reivindicación 13 con la etapa adicional de combinar el ester R¹ del ácido *cis*-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)-carbámico con piridina y cloroformato de etilo en diclorometano para preparar el ester etílico del ácido *cis*-4-R¹-

oxycarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico

- 15 Un procedimiento para la preparación del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico que comprende
- a la combinación del ácido R¹ vinil-carbámico, en el que R¹ es bencilo, ácido (1-benzotriazol-1-il-propil)-(4-trifluorometil-fenil)-amina y ácido 4-toluen-sulfónico
- 10 monohidratado en tolueno a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C para preparar el ester R¹ del ácido cis-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)carbámico, en el que R¹ es bencilo,
- b la combinación del ester R¹ del ácido cis-(2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4-il)carbámico
- 15 resultante con piridina y cloroformato de etilo en diclorometano para preparar el ester etílico del ácido cis-4-R¹-oxycarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico
- 20 c la combinación del ester etílico del ácido cis-4-R¹-oxycarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico y formato de amonio en metanol con paladio/carbono para formar una suspensión y calentamiento de la suspensión resultante a una temperatura de
- 25 aproximadamente 35°C a aproximadamente 60°C durante

- aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas para preparar el ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, d combinación del ester etílico del ácido 4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico y el ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico o el ácido (-)-di-p-toluoil-L-tartárico para formar la sal del ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico o la sal del ácido di-p-toluoil-L-tartárico del mismo,
- 10 e combinación de la sal resultante, 1,2-dicloroetano y una base acuosa con 3,5-bis-(trifluorometilo)benzaldehído, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico para formar un producto,
- f combinación del mencionado producto y ácido 4-toluensulfónico monohidratado para preparar el 4-toluen-sulfonato del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, y
- 15 g combinación del ester etílico del ácido (-)-(2R,4S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico, sal tosílato, cloroformato de metilo y carbonato sódico en tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C
- 20

RESUMEN

Se describieron procedimientos para preparar inhibidores de
CETP

Nota:

los folios

90 Tarjeta archivo propietarios

91 " " temático,

fueron retirados para archivar

November 23, 2000

folio 92 retirado
publicacion. para extracto de
septiembre 13 2002 202050



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS MINIMOS PARA AL

Radicacion : 00005209 00000000

Folios 92

Fecha (MES): 2000-11-09 17:12:58

Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRAR 411 PRESENTAR

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 56 ☐
- Reivindicaciones 84 ☐
- Resumen 89 ☐
- 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



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES R I N T E N D E N C I A
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-85289

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

SI []	NO [x]	NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a)
SI [x]	NO []	NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344, literal g) del art. 4 del Decreto 117/94)
SI [x]	NO []	NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)
SI [x]	NO []	EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París
SI [x]	NO []	NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional
SI [x]	NO []	NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París, Concepto 5 de enero de 1999 S.I.C.)
SI []	NO [x]	CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

BSERVACIONES * 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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud

SI [] NO [X] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] NO [X] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Bogotá, D.C., 15 de Noviembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO
202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C. Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1951
00 085.289
A 61 K 31/47 // 31/195

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8, Art 13-a)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art 13-e)
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art 13-b)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art 13-c)
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D C ,
Noviembre 23, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-85289

AUTO 4074

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO SEGUNDO Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

26 Dic. 2000

Dado en Bogotá D C , a los _____

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

130 NOV 2000

Bogotá D C ,

notificado por anotación en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI_____ NO_____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D C , Colombia