Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 83578

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: WARNER LAMBERT COMPANY

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS

Departamento o Estado: New Jersey

Dirección: 201 Tabor Road

Ciudad: MORRIS PLAINS Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: ~~RODRIGO RODRIGUEZ MADRID~~ CARLOS H. MAYA CORREA

Dirección y Domicilio: Trans 6 No. 27 10 Pent-House

Ciudad: BOGOTA Teléfono: 3-417003

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): Bryans, Justin Stephen Blakemore, David Clive Williams, Sophie Caroline.

Identificación: CIUDADANOS DE. GRAN BRETAÑA.

Dirección: Dean Cottage, 3-W Wickham Road. Gran Bretaña, 31 Hulett Road, Reino Unido

Ciudad: Balsham CB1 6DZ,, Cambridge CB1 8TH Teléfono:

Cambridge CB1 7TX,,

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: METODO NOVEDOSO PARA LA SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE AMINOACIDOS CICLICOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País: EE.UU (32) Fecha: 1999/12/06 (31) No. Solicitud: 60/169.602

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud.

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/197, C07C 65/00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SO
PA
IN

00 03878

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: WARNER LAMBERT COMPANY

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS

Departamento o Estado: New Jersey

Dirección: 201 Tabor Road

Ciudad: MORRIS PLAINS Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: RODRIGO RIOS MARIN CARLOS MAYA RODRIGUEZ

Dirección y Domicilio: Trans. 6 No. 27-10 Piso-House

Ciudad: BOGOTA Teléfono: 3-417003

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): Bryans, Justin Stephen; Blakemore, David Clive; Williams, Sophie Caroline.

Identificación: CIUDADANOS DE: GRAN BRETAÑA.

Dirección: Dean College, 3 W. Wickham Road, Gran Bretaña. ; 31 Hulatt Road, Reino Unido. 65 Illinois Road,
Reino unido.

Ciudad: Balsham CB1 6DZ,; Cambridge CB1 8TH, Teléfono:
Cambridge CB1 7TX.

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: METODO NOVEDOSO PARA LA SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE AMINOACIDOS CICLICOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☒ UNIONISTA ☒

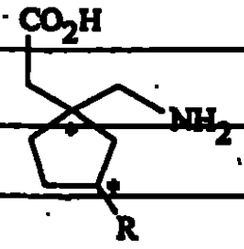
(33) País: EE.UU (32) Fecha: 1999/12/09 (31) No. Solicitud: 60/169.822

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/197; C07C 229/00

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD

La presente invención es una vía hacia isómeros de anillos de 5 miembros 3-sustituidos estereoespecíficos de la fórmula



Los productos finales son útiles como agentes en el tratamiento de la epilepsia, los ataques de desvanecimiento, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, la depresión, la ansiedad, el pánico, el dolor, los trastornos neuropatológicos , los transtornos gastrointestinales tales como el síndrome de intestino irritable (IBS), la inflamación especialmente

(CONTINUA EN HOJA ANEXA.)

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	X
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC (Protocolo No. 17877 de Oct. 22/1997)	X
Recibo de la tasa respectiva	X
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	
Traducción oficial	
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada 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	X
Dibujos, planos necesarios	X
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	X
Extracto para publicación según formato	X
Arte final 12 x 12 cms y 6x6 cms	X
Otros Documentos	

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

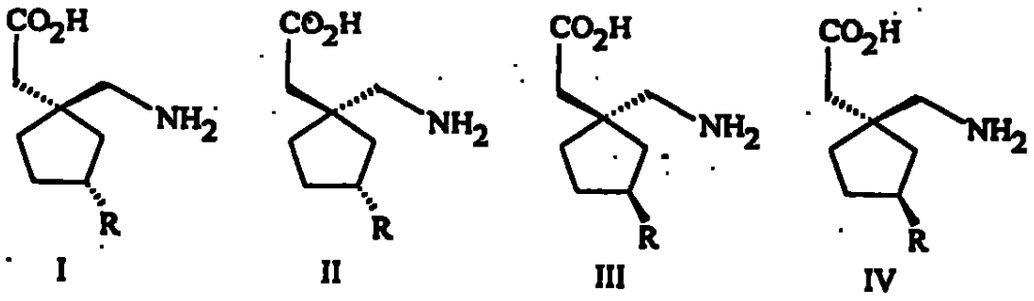
FIRMA

NOMBRE RODOLFO RODRIGUEZ MADRID **CC.** 3792.584 **T.P.No.** 59383

CONTINUA RESUM

La artritis, los trastornos del sueño, el síndrome premestrual, y los accesos de calor.

La invención proporciona vías para sintetizar estereoselectivamente, análogos de gabapentina (neurotin) de las Fórmulas I, II, III y IV



en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 97061995 0000
Folios: 1
Fecha (AMD): 1997-11-19 09:44:33
Tramite : 015 PROTOCOLOS
034 RESPUESTA
Dependencia: 2010 DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

Nov. 24/97

2010/

Santafé de Bogotá D.C.,

Doctor (a)
RODRIGUEZ MADRID RODOLFO
CRA 7 # 17-64 OF 903
BOGOTA

REF. No RADICACION 97 61995 0000 00
Tramite 015 PROTOCOLOS
Actuacion : 034 RESPUESTA

PODERDANTE. WARNER-LAMBERT COMPANY

FECHA OTORGAMIENTO: 22/10/1997

NUMERO PROTOCOLO : 17877

Apreciado(a) doctor(a) :

En atención a su solicitud de protocolización del documento de poder identificado en la referencia, me permito informarle que éste ha sido incorporado al protocolo de la entidad bajo el numero arriba indicado

Hasta una próxima oportunidad,

LUZ HELENA CONDORO JARAMILLO
Jefe - División Signos Distintivos

dlk 6

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-8-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

TESTIMONIO B 008877044

FOLIO 1618.- PRIMER TESTIMONIO.----------

ESCRITURA NUMERO SEISCIENTOS VEINTITRES.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a diez de octubre de mil novecientos noventa y siete, ante mi, Escribano Autorizante, titular del Registro Notarial número 1331, COMPARECE el Doctor Daniel GOYTIA, argentino, casado, mayor de edad, L.E. número 4.526.965, domiciliado en Avenida Leandro N.Alem 651, 5o piso, de esta Ciudad; persona hábil y de mi conocimiento, doy fe, así como que DICE: I.- Que por escritura del 14 de octubre de 1996, pasada al folio 1742 del Protocolo del Registro 1586 de esta Ciudad, a cargo del Escribano A. Chacra Larrory, la que en su original tengo a la vista y en fotocopia debidamente autenticada, obra agregada al folio 1510 del Protocolo corriente de este Registro, se protocolizó un Poder otorgado por "WARNER-LAMBERT COMPANY", con domicilio en 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, U.S.A.; a su favor.- II.- Que viene por la presente a SUBSTITUIR el citado mandato, reservándose para si las facultades, a favor de "RODRIGUEZ Y ASOCIADOS" y/o Rodolfo RODRIGUEZ MADRID y/o Carlos Julio BUITRAGO BARZON y/o Marina RODRIGUEZ MADRID, con domicilio en Carrera 7a., Ng 17-64, Of. 903, Santa Fe de Bogota, D.C., Colombia; para actuar en dicho pais, con las siguientes facultades: "..... poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corres-

ponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la obtención de Patentes, Marcas, Modelos, Diseños y sus renovaciones y realizar todos los trámites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales, todos los trámites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias; solicitar testimonios; recibir documentos y otros valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución.- Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación que en el futuro se promulgue...." LO

TESTIMONIO

B 008877045

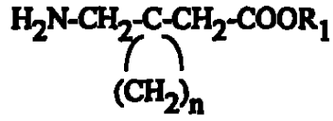
TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado.- LEIDA y ratificada, así lo expresó, otorgó, aceptó y firmó el compareciente por ante mi, en prueba de conformidad, de lo que doy fe.- SIGUE UNA FIRMA.- Está mi sello.- Ante mi: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su matriz que pasó ante mi, ALEJANDRO MARIA LIPORACE, titular del Registro 1331 de esta Ciudad, al folio 1618 del Protocolo del año en curso de este Registro a mi cargo y al que me remito, doy fe.- PARA LOS APODERADOS expido este PRIMER TESTIMONIO en dos fojas de Actuación Notarial números B 008877044 y B 008877045, las que sello y firmo en el lugar y fecha de su otorgamiento, CONSTE.-

ALEJANDRO M LIPORACE
MATRICULA 2637
ESCRIBANO PUBLICO

MÉTODO NOVEDOSO PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE AMINOÁCIDOS CÍCLICOS

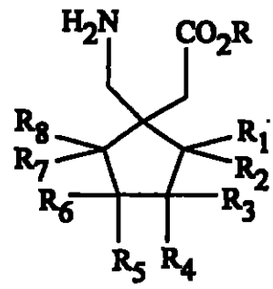
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la fórmula



en donde R_1 es hidrógeno o un radical de alquilo inferior y n es 4, 5 o 6 son conocidos en la Patente Estadounidense Número 4.024.175 y su Patente Estadounidense divisional Número 4.087.544. Los usos revelados son: efecto protector contra el calambre inducido por la tiosemicarbazida; acción protectora contra el calambre de cardiazol; las enfermedades cerebrales, la epilepsia, los ataques de desvanecimiento, la hipocinesia, y los traumas craneales; y el mejoramiento de las funciones cerebrales. Los compuestos son útiles en pacientes geriátricos. Las patentes se incorporan en la presente invención como referencia.

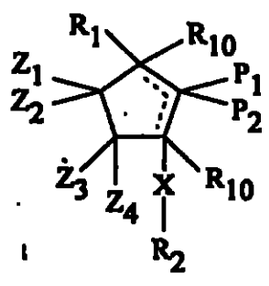
La Solicitud de Patente Estadounidense Acta Número 09/485.382 presentada el 8 de febrero de 2000 enseña en parte los compuestos de la Fórmula I



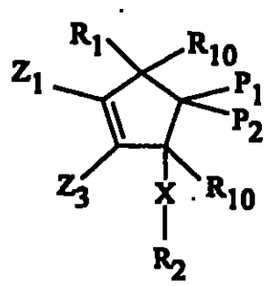
I

o una sal farmacéuticamente aceptable de él en donde R es hidrógeno o un alquilo inferior; y R_1 a R_8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, flúor, cloro, bromo, hidroxi, hidroximetilo, amino, aminometilo, trifluorometilo, $-CO_2H$, $-CO_2R_{15}$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2R_{15}$, OR_{15} en donde R_{15} es un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, y R_1 a R_8 no son simultáneamente hidrógeno. Esta solicitud de patente se incorpora en la presente invención como referencia.

La Patente Estadounidense Número 5.929.116 describe antagonistas de endotelina de las fórmulas

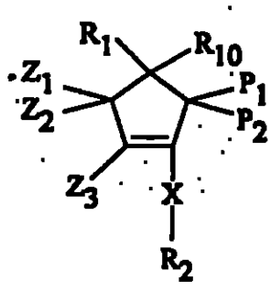


(I)



(II)

y



(III)

en donde

R_1 es $X(CH_2)_nAr$;

R_2 es Ar;

P_1 es $X(CH_2)_nR_8$;

P_2 es $X(CH_2)_nR_8$, o $-XR_9Y$;

R_3 y R_5 son independientemente hidrógeno, R_{11}, OH, alcoxi de C_1-C_8, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, CF_3, $NHCOR_6$, $-R_{11}CO_2R_7$, $-XR_9-Y$, o $-X(CH_2)_nR_8$ en donde cada grupo de metileno dentro de $-X(CH_2)_nR_8$ puede ser no sustituido o sustituido por uno o dos grupos $-(CH_2)_nAr$;

R_4 es hidrógeno, R_{11}, OH, alcoxi de C_1-C_5, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, Br, F, I, Cl, o $NHCOR_6$ en donde el alcoxi de C_{1-5} puede ser no sustituido o sustituido por OH, metoxi, o halógeno;

R_6 es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-4};

R_7 es independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, o $(CH_2)_nAr$;

R_8 es hidrógeno, R_{11}, CO_2R_7, PO_3H_2, $SO_2NR_7R_{11}$, $NR_7SO_2R_{11}$, $P(O)(OH)R_7$, CN, $-C(O)N(R_6)_2$, tetrazol, u OR_6;

R_9 es alquilo de C_{1-10}, alquenilo de C_{2-10}, o fenilo, todos los cuales pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más OH, $N(R_6)_2$, COOH, >C=O, halógeno, o X alquilo de C_{1-5};

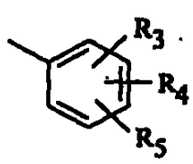
R_{10} es R_3 o R_4;

R_{11} es alquilo de C_{1-8}, alquenilo de C_{2-8}, alquinilo de C_{2-8}, todos los cuales pueden ser no sustituidos o sustituidos por uno o más OH, CH_2OH, $N(R_6)_2$ o halógeno;

X es $9(CH_2)_n$, O NR_6 o $S(O)_q$;

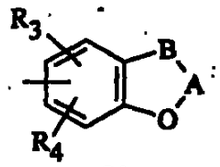
Y es CH_3 o $X(CH_2)_nAr$;

Ar es:



(a)

o



(b)

o

naftilo, indolilo, piridilo, tienilo, oxazolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, o pirimidilo; todos los cuales pueden ser no susituidos o sustituidos por uno o más grupos de R_3 o R_4;

A es $>C=O$, o $[C(R_6)_2]_m$;

B es $-CH_2-$ u $-O-$;

Z_1, Z_2, Z_3 y Z_4 son independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-8}, alquenilo de C_{2-8}, alquinilo de C_{2-8}, OH, alcoxi de C_{1-8}, $S(O)_q$alquilo de C_{1-8}, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, $NHCOR_6$, $-X(CH_2)_nR_8$, XR_9Y, fenilo, bencilo, o cicloalquilo de C_{3-6} en donde el alquilo de C_{1-8}, alquenilo de C_{2-8}, o alquinilo de C_{2-8} pueden ser optativamente sustituidos por COOH, OH, $CO(CH_2)_nCH_3$, $CO(CH_2)_nCH_2N(R_6)_2$, o halógeno;

q es cero, uno o dos;

n es un número entero de 0 a 6;

m es 1, 2 o 3;

y la línea de puntos en la Fórmula (I) indica la presencia opcional de una unión doble; o una sal farmacéuticamente aceptable de él; siempre que

- cuando la unión doble opcional esá presente, haya solamente un R_{10}, no haya ningún P_1 y P_2 no sea NR_6R_9Y;
- X no sea NR_6 y que Z_3 no sea OH o $N(R_6)_2$ en la Fórmula (III);
- Z_1 y Z_3 no sea OH, $N(R_6)_2$, o yodo en la Fórmula (II):
- cuando la unión doble opcional está presente en la Fórmula (I), y $X-R_2$ está unido a la unión doble, X no sea NR_6;
- cuando la unión doble opcional está presente en la Fórmula (I) y R_1 está unido directamente a la unión doble, R_1 no sea NR_6Ar;
- cuando R_3, R_5, Z_1, Z_2 o Z_3 es $X(CH_2)_nR_8$ y n no es cero, X sea oxígeno o NR_6 cuando R_8 es OR_6 o CO_2H.

También están incluidas en la invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos activos.

La mayor parte o la totalidad de la actividad farmacéutica deseada de un compuesto formado por dos o más estereoisómeros frecuentemente reside en sólo uno de los estereoisómeros. El

otro esteroisómero(s) típicamente está inactivo en el mejor de los casos o exhibe efectos colaterales indeseables tales como, por ejemplo, toxicidad. En consecuencia, cuando un compuesto está formado por dos o más estereoïsómeros, es importante, y algunas veces obligatorio, desarrollar un método para preparar selectivamente el estereoisómero beneficioso en una forma que esté libre de, o casi libre de, la contaminación por otro estereoisómero(s) inactivo o dañino. Sin embargo, generalmente es muy difícil descubrir un método para la preparación de un estereoisómero beneficioso que esté libre de, o casi libre de, contaminación por el otro estereoisómero(s) inactivo o dañino. Inesperadamente, hemos inventado preparaciones novedosas de ciertos aminoácidos importantes, que contienen ciclopentilo 3-sustituido, análogos de la gabapentina, un anticonvulsivo comercializado, que proporcionan los estereoisómeros deseables con un alto grado de pureza estereoquímica.

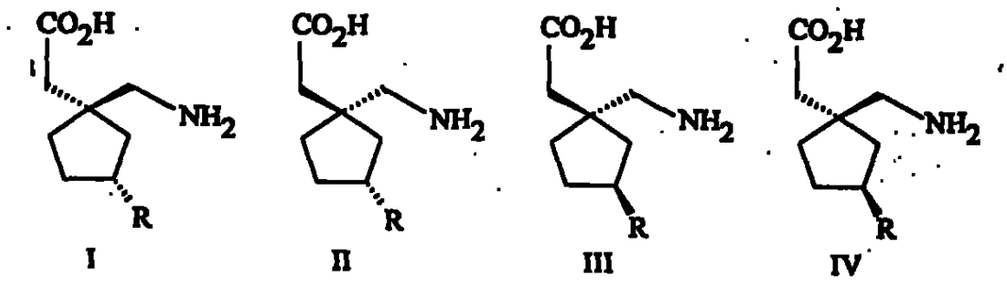
Ninguno de los anteriores enseña la síntesis de la presente invención.

Descripción

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención abarca vías sintéticas novedosas para la preparación de importantes análogos de gabapentina basados en ciclopentilo 3-sustituido, y sales farmacéuticamente

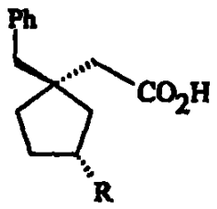
aceptables de ellos. La gabapentina, comercializada con la marca Neurontin® para el tratamiento de trastornos de ataques, particularmente epilepsia, proporciona beneficios médicos conocidos a pacientes que necesitan tal tratamiento. La presente invención abarca vías sintéticas novedosas para la preparación de análogos de gabapentina basados en ciclopentilo 3-sustituido y sales farmacéuticamente aceptables de ellos que permiten la síntesis de cada estereoisómero de estos análogos con un alto grado de pureza estereoquímica. Estas vías dan acceso a estereoisómeros puros de las Fórmulas I, II, III y IV



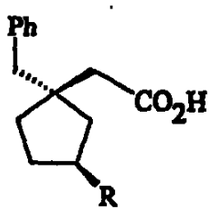
en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}.

Además, la invención abarca los intermedios clave de las fórmulas (6) y (26). Más aún, la invención proporciona vías sintéticas novedosas para la preparación de compuestos de las fórmulas (6) y (26). Estas vías permiten la síntesis de cada estereoisómero de los compuestos de las fórmulas (6) y (26) con un alto grado de pureza estereoquímica. Estas vías dan

acceso a esteroisómeros puros de las fórmulas (6) y (26) en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}.

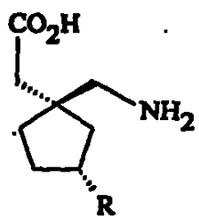


(6)



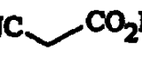
(26)

La invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I

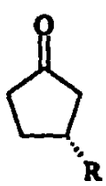


I

en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

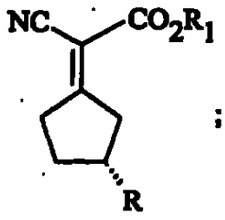
a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A) 

, en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula



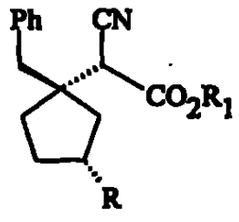
(1), un s[illegible] un ácido carboxílico, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel, y agitar la mezcla

en la presencia de un medio para remover el agua para producir el alqueno de la fórmula

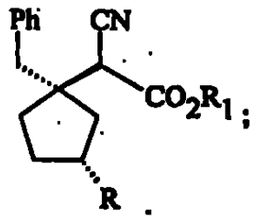


(2)

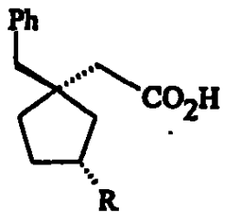
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente para producir los productos de adición de las fórmulas



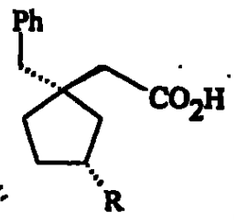
(3a) y (3b)



c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de cesio en un solvente y agitar, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

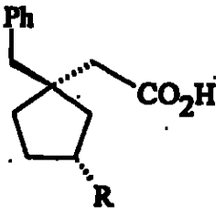


(4a) y (4b)

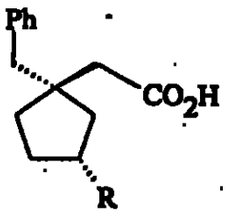


; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

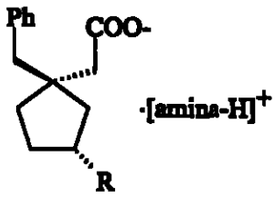


(4a) y (4b)



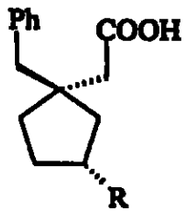
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la

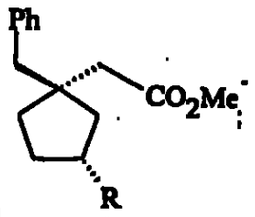


fórmula (5) como la sal de amina;

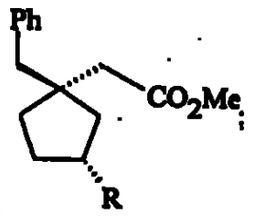
e) convertir al producto del Paso d) precedente en un ácido



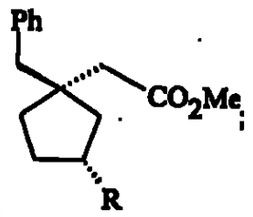
carboxílico de la fórmula (6) ;

f) agregar el producto del Paso e) precedente a una mezcla de yodometano, un solvente y una base y agitar para producir el éster de la fórmula (7) 

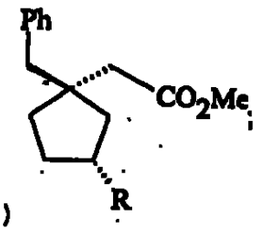
;

o agregar el producto del Paso e) a methanol y un ácido para producir el éster de la fórmula (7) 

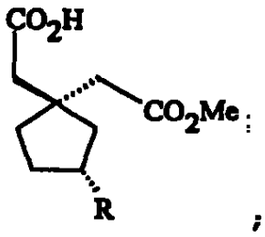
;

o agregar el producto del Paso e) precedente a trimetilsililldiazometano y metanol en un solvente para producir el éster de la fórmula (7) 

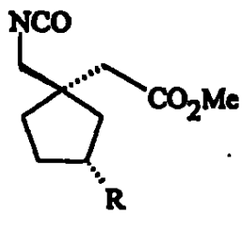
;

o agregar el producto del Paso e) a una solución de diazometano o trimetilsilil-diazometano en un solvente para producir el éster de la fórmula (7) 

;

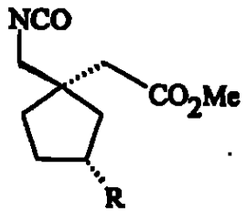
g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio y cloruro de rutenio(III) y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula 

(8) ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de una base de amina terciaria, un solvente una difenilfosforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula 

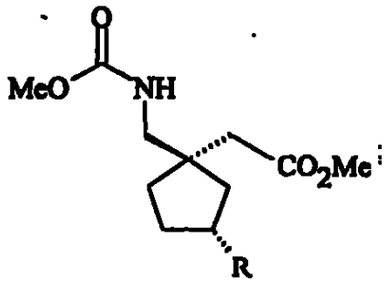
(9) ; o agregar el producto del Paso g) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base en un solvente a una temperatura de -40°C a 78°C, y

luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, y luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



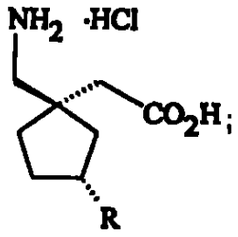
(9) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente y metanol, y agitar para producir el carbamato de la

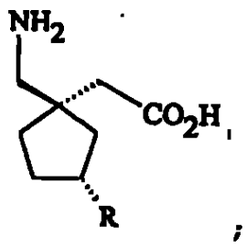


fórmula (10)

j) agregar el producto del Paso i) a una mezcla de un solvente y ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un



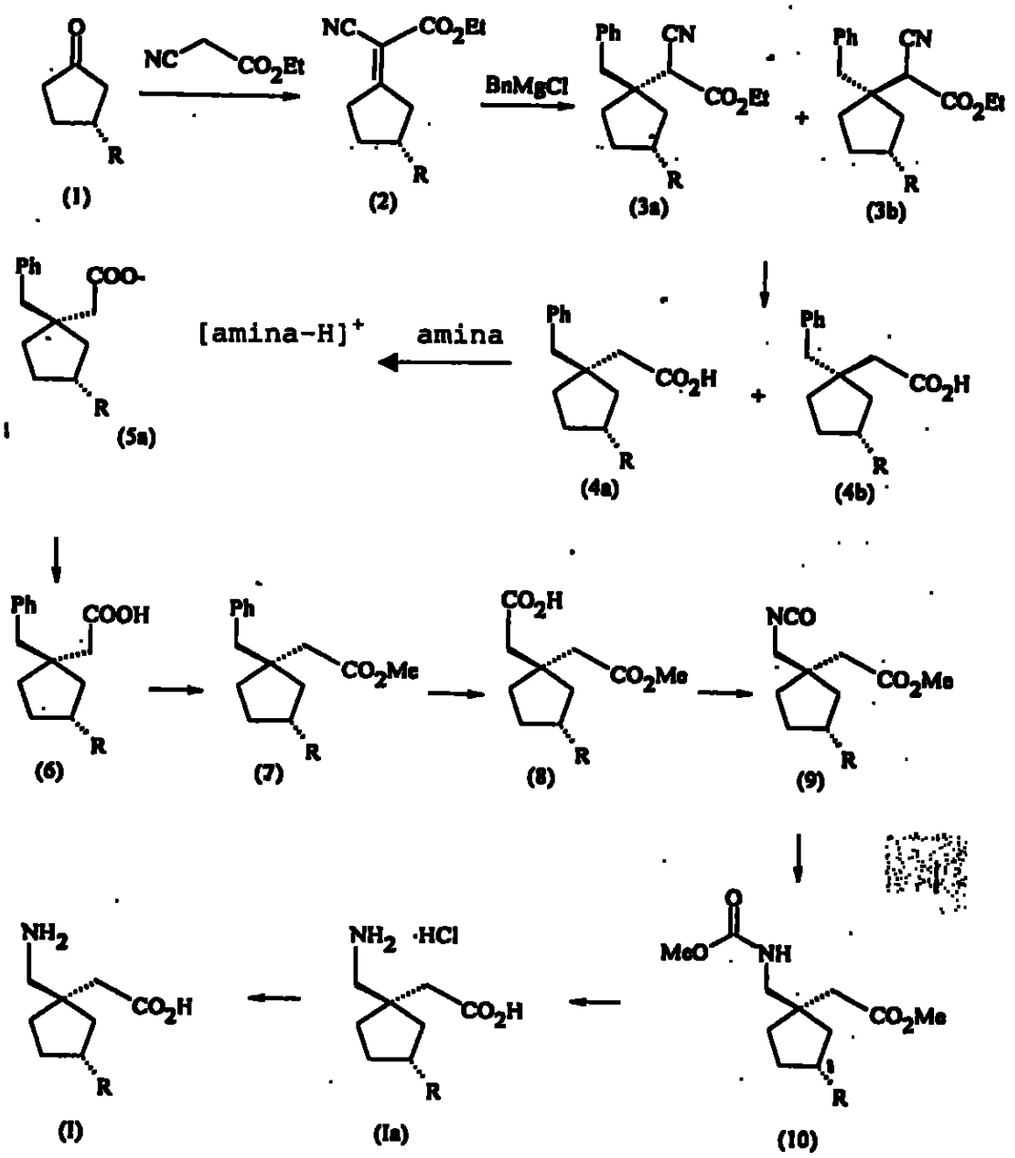
compuesto de la fórmula (Ia) ; y

k) convertir el producto del Paso j) en un compuesto de la fórmula (I) 

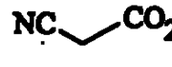
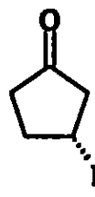
; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por un medio conocido.

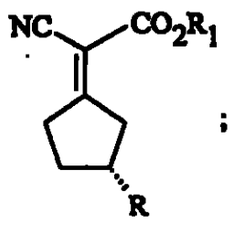
Este proceso se describe en el Esquema 1.

Esquema 1



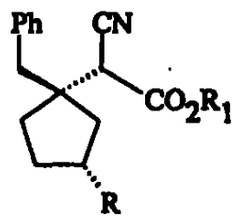
El preferido es un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 se selecciona de metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo y bencilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1)  , un solvente, seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *terc*-butilmetiléter, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, éter etílico, acetato de etilo, hexanos, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, *terc*-butanol, tolueno, benceno, xilenos, y *n*-heptano, ácido acético y un catalizador de la reacción de Knoevenagel seleccionado de β-alanina, acetato de amonio, y piperidina y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua seleccionado de destilación azeotrópica, tamices moleculares activados, sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, carbonato de sodio anhidro, carbonato de potasio anhidro, carbonato de cesio anhidro, ortoformato de trimetilo, y ortoformato de trietilo, para producir el alqueno de la fórmula

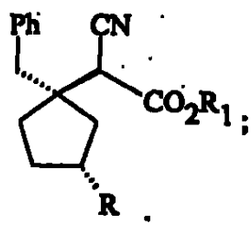


(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio en un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, benceno, 1,4-dioxano, hexanos, *n*-heptano, tolueno, éter dietílico, y éter de *terc*-butil metilo para producir los productos de adición de las fórmulas

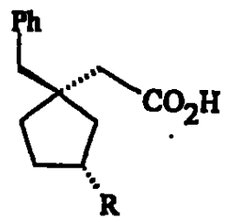


(3a) y (3b)

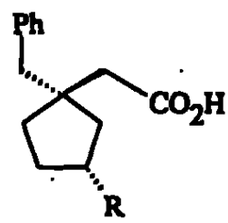


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de cesio en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metoxietilo, 1,4-dioxano y dietilenglicol, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas (4a)



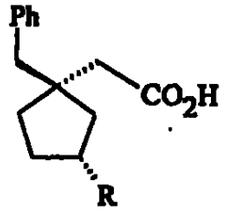
y (4b)



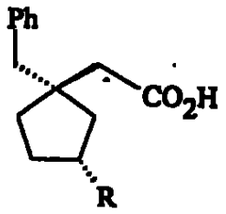
; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos seleccionados de HCl a 6-12 M, H_2SO_4 a 12 M, 10%-48% p/p

de ácido bromhídrico, y HBr en ácido acético acuoso, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

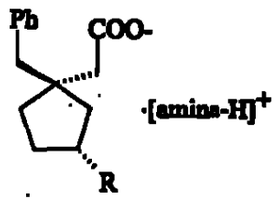


(4a) y (4b)



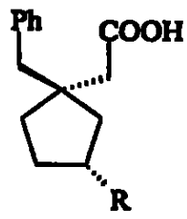
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina seleccionada de (S)-α-metil-bencilamina, (R)-α-metil-bencilamina, (R)-(+)-1-(naftil)etilamina, (S)-(+)-(naftil)etilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, morfolina, N-metilmorfolina, piperidina, N-metilpiperidina, y piridina en un solvente seleccionado de N,N-dimetilformamida, cloroformo, benceno, xilenos, hexanos, acetona, etanol, metanol, *iso*-propanol, éter dietílico, diclorometano, benceno, tolueno, n-pentano, n-hexano, n-heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, éter de *terc*-butil metilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y recristalizar la sal así formada para producir el



diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal de amina;

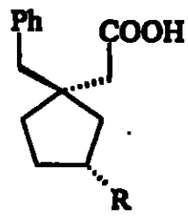
e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido acético acuoso, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético, o ácido clorhídrico disuelto en ácido acético al cual se agregó agua, y agitar para producir el ácido carboxílico de la



fórmula (6) ; o

dividir el producto del Paso d) entre una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y un solvente seleccionado de cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, éter etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, y éter de *terc*-butilmetilo, y secar y evaporar la capa orgánica para producir

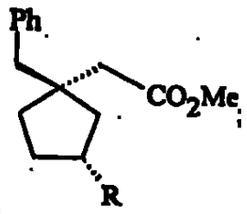
el ácido carboxílico de la fórmula (6)



;

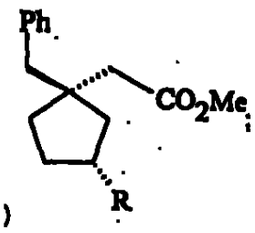
f) agregar el producto del Paso e) precedente a una mezcla de yodometano, un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno y 1,4-dioxano, y una base seleccionada de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), diisopropiletilamina, trietilamina, y 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), y agitar a una temperatura

de -40°C a 110°C para producir el éster de la fórmula



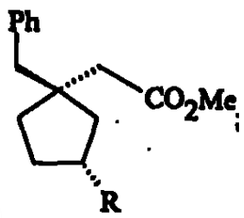
(7) ;

o agregar el producto del Paso e) precedente a una mezcla de metanol y ácido sulfúrico concentrado, ácido clorhídrico concentrado, o cloruro de hidrógeno a una temperatura de 0°C a



100°C para producir el éster de la fórmula (7) ;

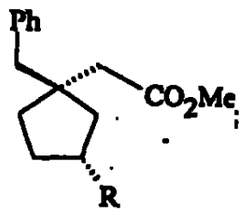
o agregar el producto del Paso e) precedente a trimetilsililldiazo-metano y metanol en benceno o tolueno a una temperatura de -40°C a 100°C, para producir el éster de la



fórmula (7) ;

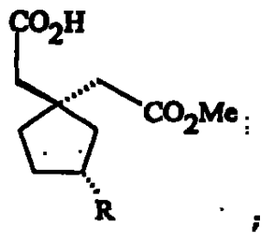
o agregar el producto del Paso e) a una solución de diazometano o trimetilsililldiazometano en un solvente seleccionado de benceno, tolueno, diclorometano y éter

dietílico a una temperatura de -40°C a 40°C, para dar un



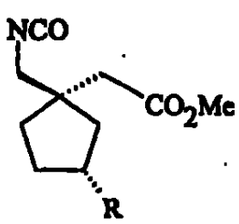
compuesto de la fórmula (7) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar a una temperatura de -40°C a 80°C, para producir el ácido



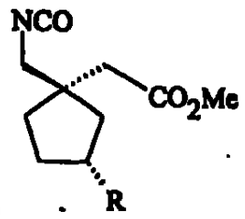
carboxílico de la fórmula (8) ;

h) agregar el producto del Paso g) precedente a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano, éter dietílico y *n*-heptano, y difenilfosforil azida (DPPA), y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el isocianato de la fórmula



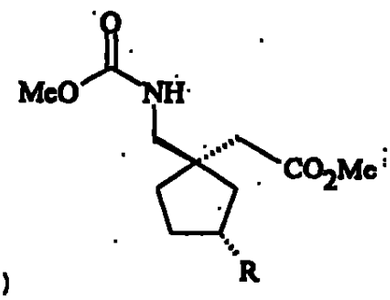
(9) ; o agregar el producto del Paso g)

precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo, una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, y un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, acetona, y éter dietílico, a una temperatura de -40°C a 78°C, y luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, y luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la



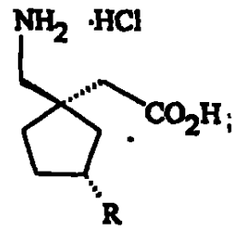
fórmula (9) ;

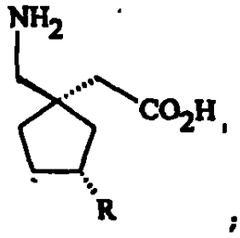
i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xileno y n-heptano, y metanol, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para



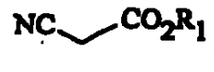
producir el carbamato de la fórmula (10)

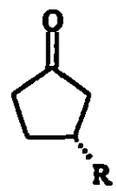
j) agregar el producto del Paso i) a una mezcla de un solvente seleccionado de agua, ácido acético y 1,4-dioxano, y ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 0,01 M a 12 M, y

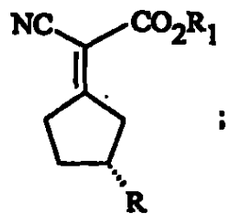
agitar a una temperatura de 0°C a 115°C, para producir un compuesto de la fórmula (Ia)  ; y

k) convertir el producto del Paso j) en un compuesto de la fórmula (I)  ; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por un medio conocido.

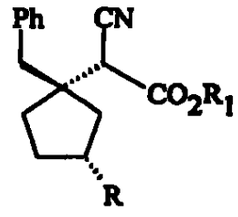
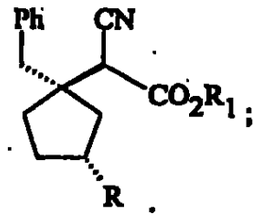
Es más preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es etilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula

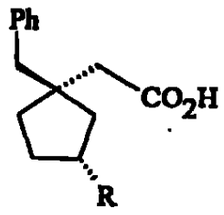
(1)  , tolueno, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel que es acetato de amonio y calentar la mezcla a reflujo sobre una trampa de Dean-Stark, para producir el alqueno de la fórmula

(2)  ;

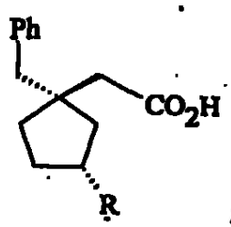
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco de -100°C a 25°C, para producir los productos de adición de las fórmulas

(3a)  y (3b)  .

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol y calentar la mezcla de 100°C a 200°C, y luego acidificar para producir los productos de hidrólisis de las fórmulas

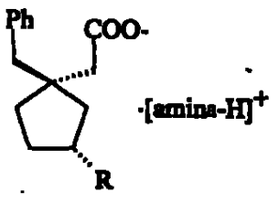


(4a) y (4b)



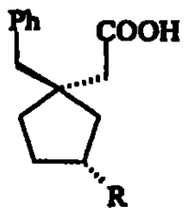
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada desde acetato de etilo, para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5)



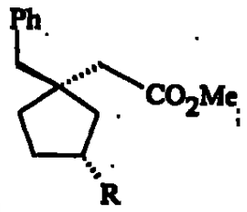
como la sal de la (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula

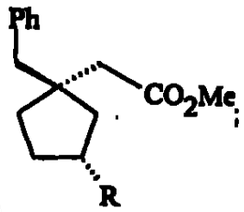


(6) ;

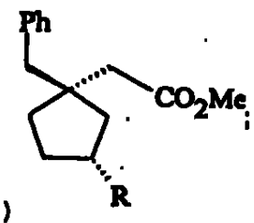
f) agregar el producto del Paso e) precedente a una mezcla de yodometano, diclorometano y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y agitar para producir el éster de la fórmula



(7) ; o agregar el producto del Paso e) a metanol y ácido sulfúrico concentrado para producir el éster de la

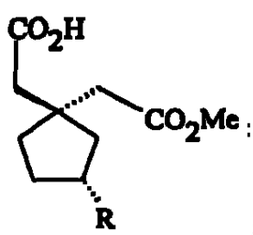


fórmula (7) ; o agregar el producto del Paso e) precedente a una solución de diazometano o trimetilsilildiazometano en diclorometano para producir el



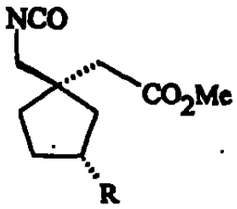
éster de la fórmula (7) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio y cloruro de rutenio(III) y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula

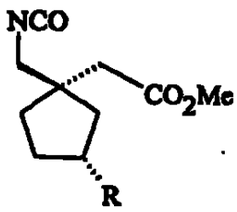


(8) ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de trietilamina, tolueno y difenilfosforil azida (DPPA), y refluir para producir el isocianato de la fórmula

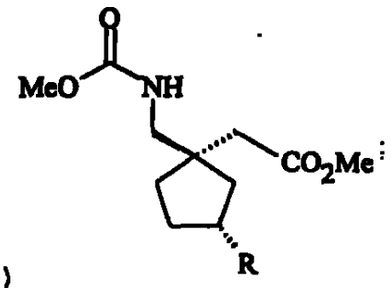


(9) ; o agregar el producto del Paso g) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y trietilamina en tetrahidrofurano a una temperatura de -40°C a 78°C, y luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano, y luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el éster de la fórmula



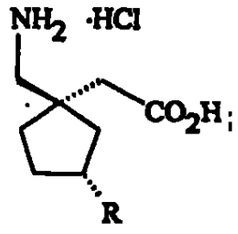
(9) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de metanol y tolueno, y refluir para producir el carbamato de la fórmula



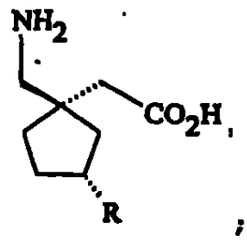
(10)

j) agregar el producto del Paso i) a una mezcla de 1,4-dioxano y ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 6 M, y agitar para producir un compuesto de la fórmula (Ia)



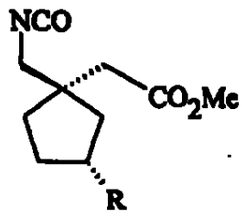
;

k) convertir el producto del Paso j) en un compuesto de la fórmula (I)



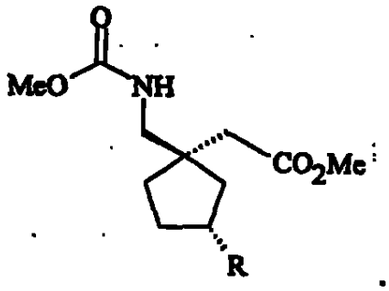
; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por un medio conocido.

También es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I descripto anteriormente, caracterizado además porque el producto intermedio (9)

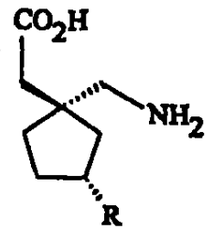


formado reacciona, sin aislación, con metanol

para producir el carbamato de la fórmula (10)

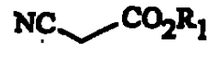
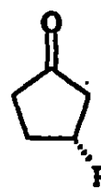


Además, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II

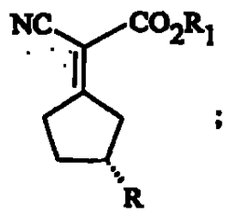


II

en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

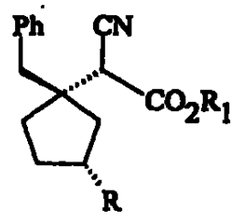
a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1)  , un solvente, un ácido carboxílico, y un catalizador de la reacción de

Knoevenagel, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua para producir el alqueno de la fórmula

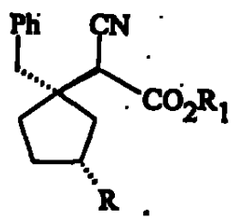


(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente para producir los productos de adición de las fórmulas

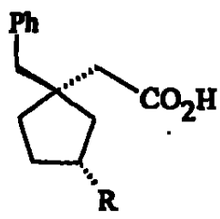


(3a) y (3b)

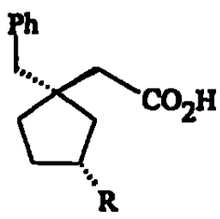


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de cesio y un solvente y agitar, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

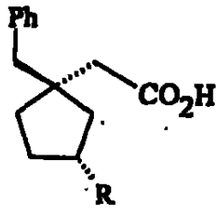


(4a) y (4b)

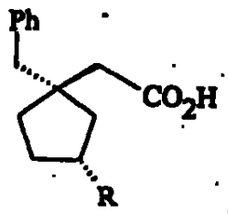


; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

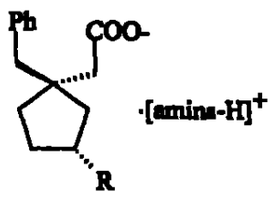


(4a) y (4b)



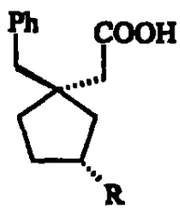
; o

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la



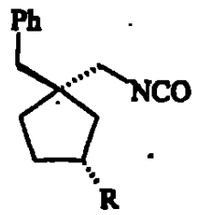
fórmula (5) como la sal de amina;

e) convertir al producto del Paso d) precedente en un ácido

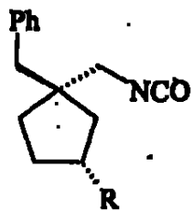


carboxílico de la fórmula (6) ;

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de una base de amina terciaria, un solvente y difenilfosforil azida (DPPA) y agitar para producir el isocianato de la fórmula

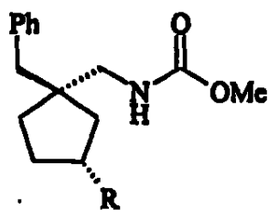


(11) ; o agregar el producto del Paso e) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base en un solvente a una temperatura de -4o°C a 78°C, y luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, y luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



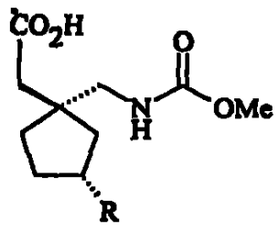
(11) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de un solvente y metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula



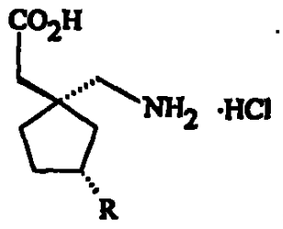
(12) ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



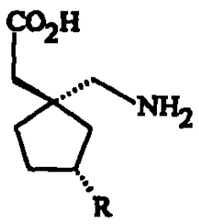
(13) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente y ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un



compuesto de la fórmula (IIa) ;

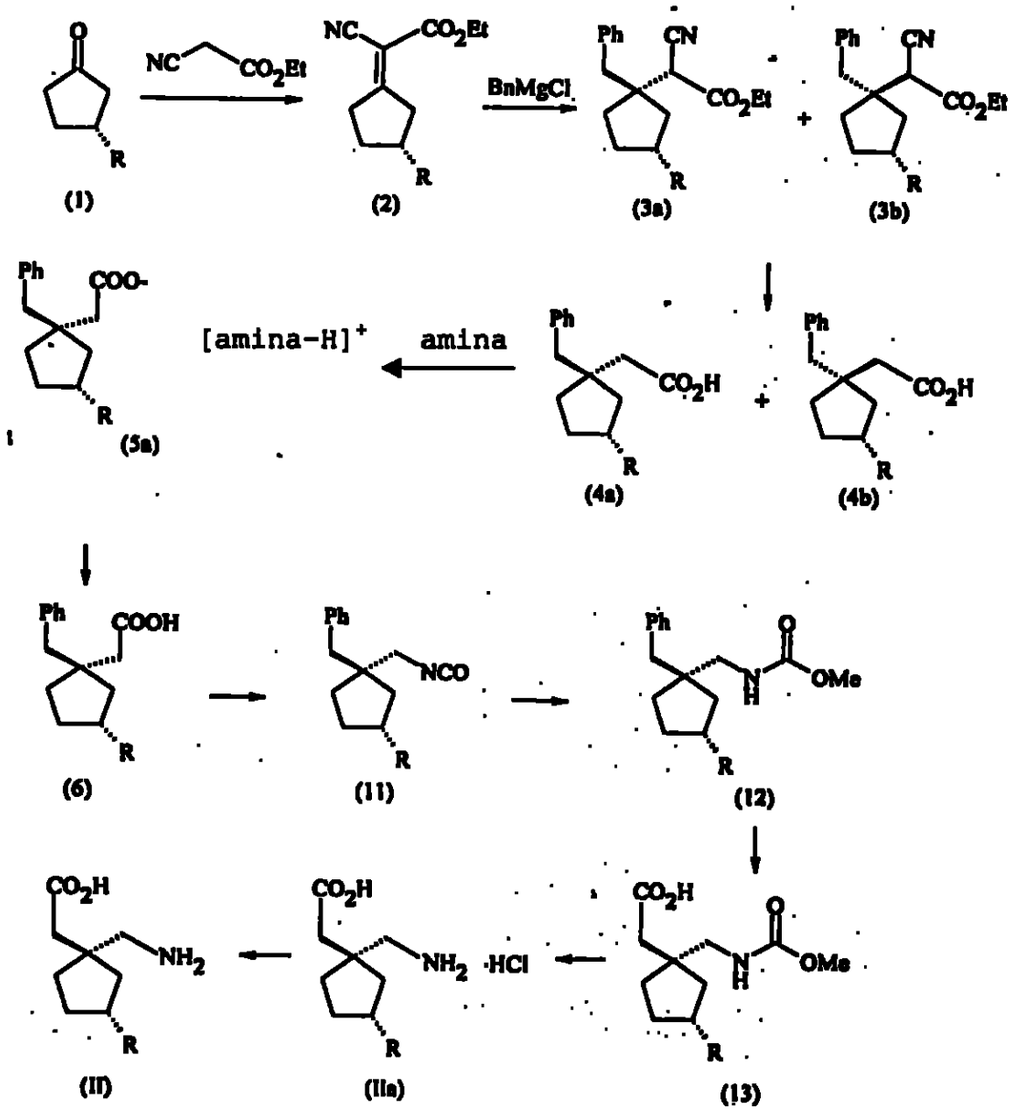
j) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la



fórmula (II) , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por un medio conocido.

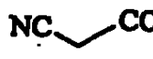
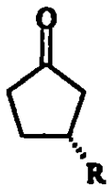
Este proceso se describe a continuación en el Esquema 2.

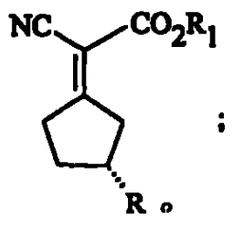
Esquema 2



Es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de

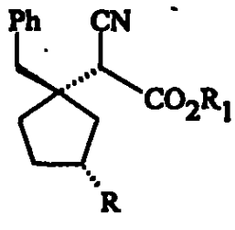
C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

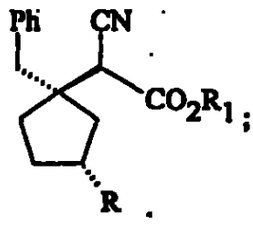
a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo y bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1)  , un solvente seleccionado de tetrahidrofuranò, 1,4-dioxano, éter de terc-butilmetilo, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, éter etílico, acetato de etilo, hexanos, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etanol, terc-butanol, tolueno, benceno, xilenos, y n-heptano, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel seleccionado de β-alanina, acetato de amonio y piperidina, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua seleccionado de destilación azeotrópica, tamices moleculares activados, sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, carbonato de sodio anhidro, carbonato de potasio anhidro, carbonato de cesio anhidro, ortoformato de trimetilo, y ortoformato de trietilo para producir el alqueno de la fórmula



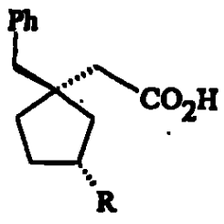
(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, benceno, 1,4-dioxano, hexanos, n-heptano, tolueno, éter dietílico, y éter de terc-butilmetilo para producir los productos de adición de las fórmulas

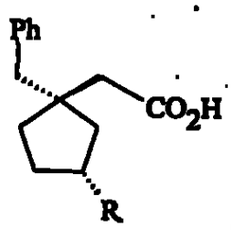


(3a) y (3b)  ;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de cesio en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metoxietilo, 1,4-dioxano, y dietilenglicol, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

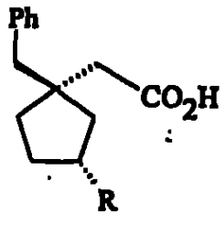


(4a) y (4b)

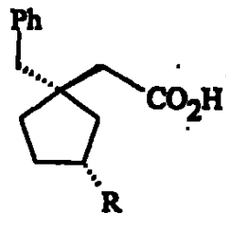


; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos seleccionados de HCl a 6-12 M, H_2SO_4 a 12 M, 10%-48% p/p de ácido bromhídrico y HBr en ácido acético acuoso, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

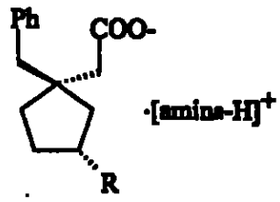


(4a) y (4b)



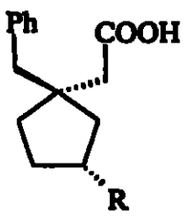
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina seleccionada de (S)-α-metil-bencilamina, (R)-(+)-1-(naftil)etilamina, (S)-(+)-1-(naftil)etilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, bencilamina, dibencilamina morfolina N-metilmorfolina, piperidina, N-metilpiperidina, y piridina, en un solvente seleccionado de N,N-dimetilformamida, cloroformo, benceno, xilenos, hexanos, acetona, etanol, metanol, iso-propanol, éter dietílico, diclorometano, benceno, tolueno, n-pentano, n-hexano, n-heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, éter de terc-butil metilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano,y recristalizar la sal así formada para producir el



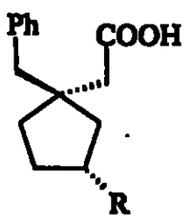
diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal de amina;

e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido acético acuoso, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético y ácido clorhídrico disuelto en ácido acético y agua, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



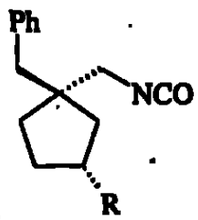
(6) ; o

dividir el producto del Paso d) entre una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y un solvente seleccionado de cloroformo, diclormetano, acetato de etilo, éter etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, y éter de terc-butilmetilo, y secar y evaporar la capa orgánica para producir

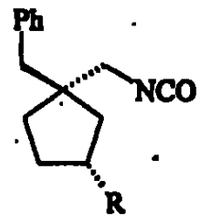


el ácido carboxílico de la fórmula (6) ;

f) agregar el producto del Paso e) precedente, a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano, éter dietílico y n-tolueno, y difenilfosforil azida (DPPA), y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el isocianato de la fórmula



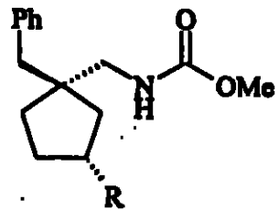
(11) ; o agregar el producto del Paso e) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, y un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, acetona, y éter dietílico a una temperatura de -40°C a 78°C, y luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, y luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



(11) ;

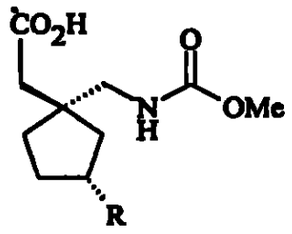
g) agregar el producto del Paso f) a un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos y n-heptano, y metanol, y agitar

a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el carbamato de



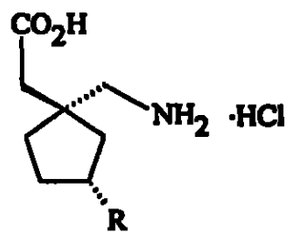
la fórmula (12) ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar a una temperatura de -40°C a 80°C, para producir el ácido carboxílico de la fórmula



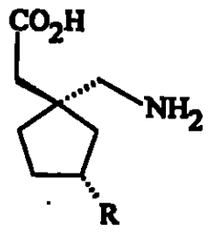
(13) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente seleccionado de agua, ácido acético y 1,4-dioxano, y ácido clorhídrico acuoso a una concentració de 0,01 M a 12 M, y agitar a una temperatura de 0°C a 115°C, para producir un



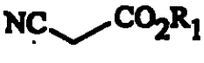
compuesto de la fórmula (IIa) ;

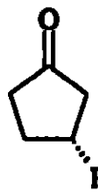
j) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la



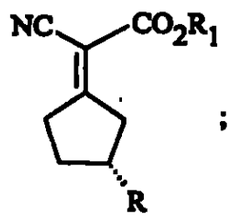
fórmula (II) , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por un medio conocido.

Es más preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es etilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de

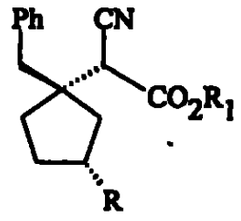


la fórmula (1), tolueno, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel que es acetato de amonio, y calentar la mezcla a reflujo sobre una trampa de Dean-Stark para producir el alqueno de la fórmula

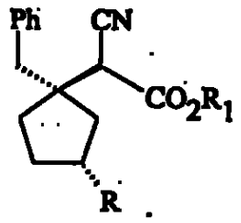


(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco, de -100°C a 25°C, para producir los productos de adición de las fórmulas

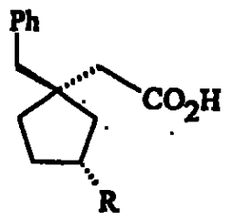


(3a) y (3b)

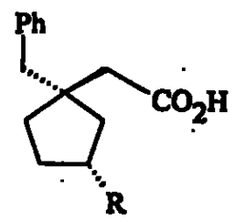


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol, y calentar la mezcla de 100°C a 200°C, y luego acidificar para producir los productos de hidrólisis de las fórmulas

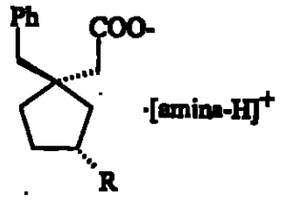


(4a) y (4b)



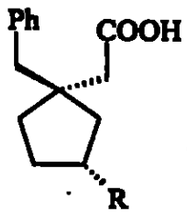
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina, en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada para producir el



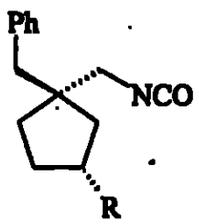
diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal de (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



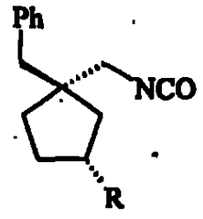
(6) ;

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de trietilamina, tolueno, y difenilfosforil azida (DPPA), y refluir, para producir el isocianato de la fórmula



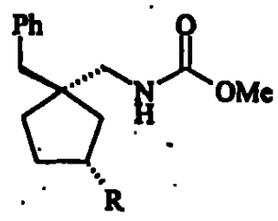
(11) ; o agregar el producto del Paso e) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y trietilamina en tetrahidrofurano, a una temperatura de -40°C a 78°C, y luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, y luego agregar tolueno o benceno,

y refluir para producir el isocianato de la fórmula



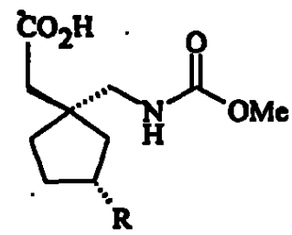
(11) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de metanol y tolueno, y refluir para producir el carbamato de la fórmula



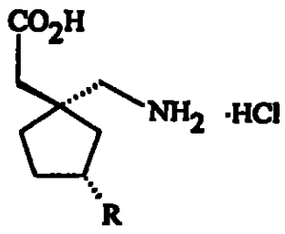
(12) ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



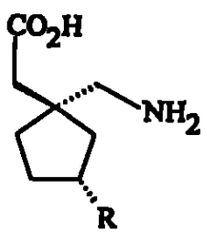
(13) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de 1,4-dioxano, y ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 6 M y agitar para producir un compuesto de la fórmula



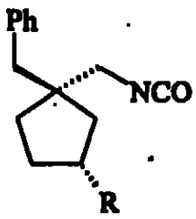
(IIa) ;

j) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la

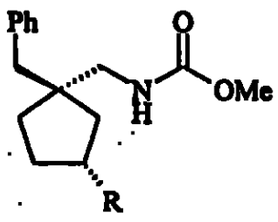


fórmula (II) , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por un medio conocido.

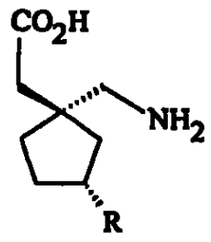
También es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II descripta anteriormente, caracterizado además porque el producto intermedio (11)



formado reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la formula (12)

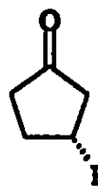


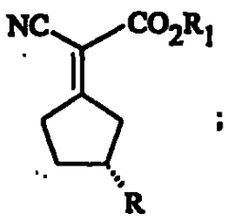
Más aún, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II



II

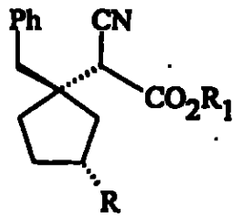
en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1)  , un solvente, un ácido carboxílico, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel, y agitar la mezcla en presencia de un medio para remover el agua, para producir el alqueno de la fórmula

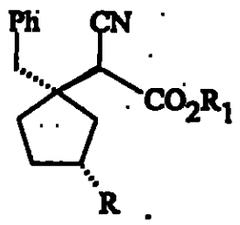


(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente, para producir los productos de adición de las fórmulas

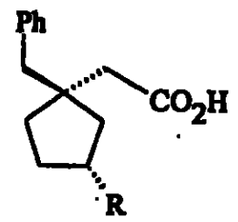


(3a) y (3b)

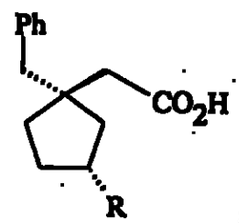


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio, en un solvente, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

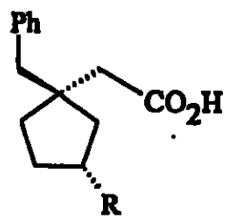


(4a) y (4b)

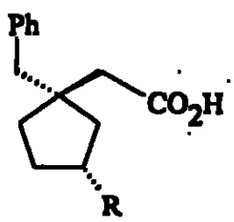


; o

agregar los productos de paso b) precedente a una mezcla de ácidos y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas (4a)

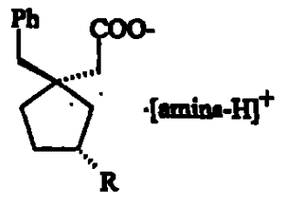


y (4b)



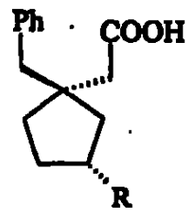
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina en un solvente, y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la



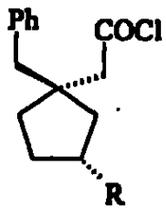
fórmula (5) como la sal de amina;

e) convertir el producto del Paso d) en un ácido carboxílico



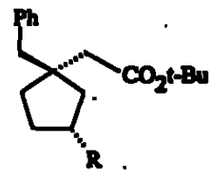
de la fórmula (6) ;

f) agregar cloruro de oxalilo a una mezcla del producto del Paso e), un solvente, N,N-dimetilformamida (DMF), y agitar para producir el cloruro de ácido de la fórmula (14)



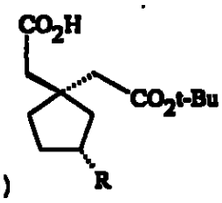
;

g) agregar el producto del Paso f) a una mecla de alcohol terc-butílico, un solvente, y una base de amina terciaria, y



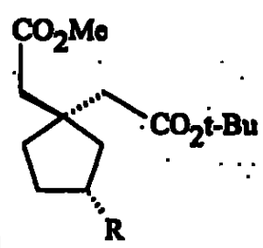
agitar para producir el éster de la fórmula (15) ;

h) agregar el producto del paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio, y agitar para



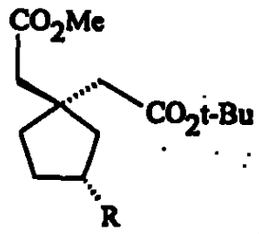
producir el ácido carboxílico de la fórmula (16) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente, metanol, y (trimetilsilil)diazometano, y agitar para



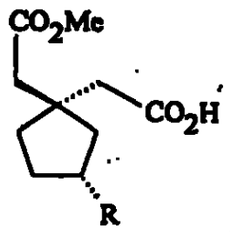
producir el bis éster de la fórmula (17) ; o agregar el producto del Paso h) a una mezcla de yodometano, un

solvente, y una base, y agitar para producir el bis éster de



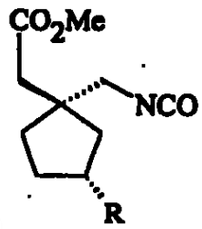
la fórmula (17) ;

j) agregar un ácido a una mezcla del producto del Paso i) y un solvente, y agitar para producir el ácido carboxílico de la



fórmula (18) ;

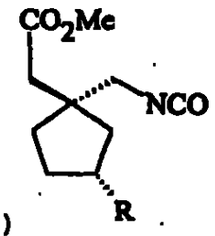
k) agregar el producto del Paso j) a una mezcla de una base de amina terciaria, un solvente, y agregar difenilfosforil azida (DPPA) y agitar para producir el isocianato de la fórmula



(19) ; o agregar el producto del Paso j) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base en un solvente a una temperatura de -40°C a 78°C, luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, luego agregar tolueno o benceno, y

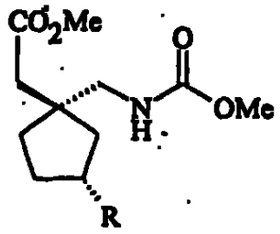
57

refluir para producir el isocianato de la fórmula



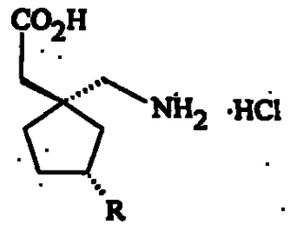
(19) ;

l) agregar el producto del Paso k) a una mezcla de un solvente y metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula

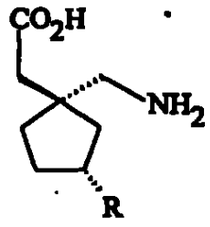


(20) ;

m) agregar el producto del Paso l) a una mezcla de un solvente y ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un compuesto de la fórmula (IIa)



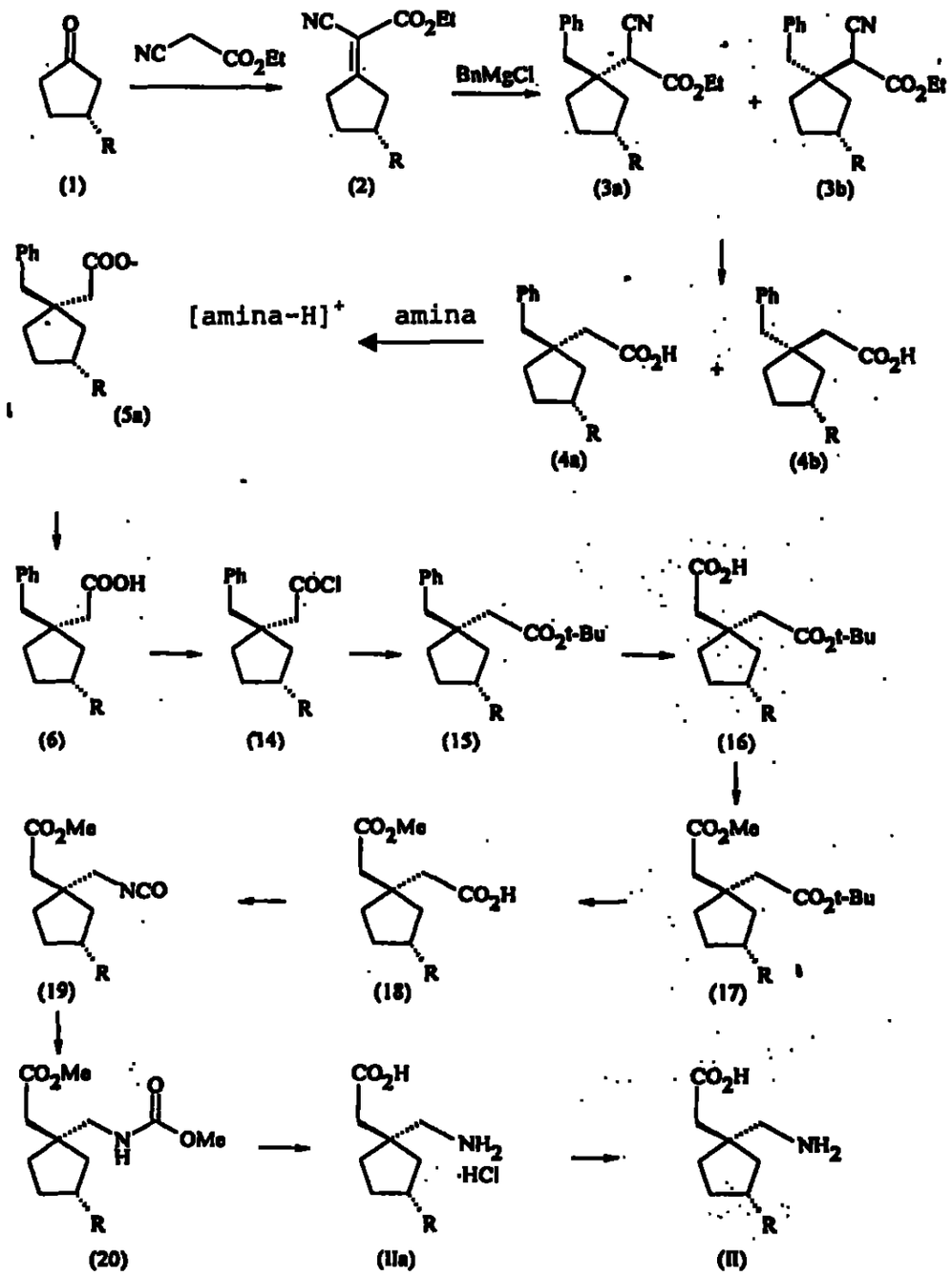
; y

n) convertir el producto del Paso m) en un compuesto de la fórmula (II) 

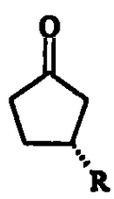
, y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por medios conocidos.

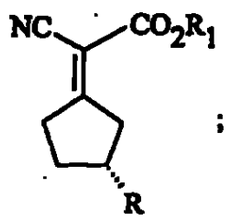
Este proceso se describe en el Esquema 3.

Esquema 3


NC
CO2Et
BnMgCl
Ph
CN
R
(1)
(2)
(3a)
(3b)
COO-
[amina-H]+
amina
CO2H
(5a)
(4a)
(4b)
COOH
COCl
CO2t-Bu
(6)
(14)
(15)
(16)
CO2Me
NCO
(19)
(18)
(17)
OMe
NH2
·HCl
(20)
(IIa)
(II)

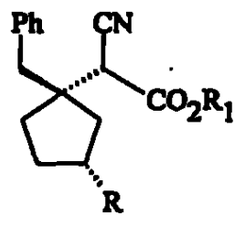
Es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

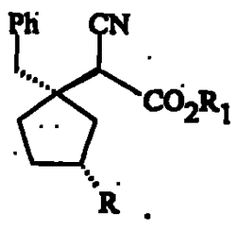
a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, y bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1)  , un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de terc-butilmetilo, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, éter etílico, acetato de etilo, hexanos, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, terc-butanol, tolueno, benceno, xilenos, y n-heptano, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel seleccionado de β-alanina, acetato de amonio, y piperidina, y agitar la mezcla en presencia de un medio para remover el agua seleccionado de destilación azeotrópica, tamices moleculares activados, sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, carbonato de sodio anhidro, carbonato de potasio anhidro, carbonato de cesio anhidro, ortoformato de trimetilo, ortoformato de etilo, para producir el alqueno de la fórmula



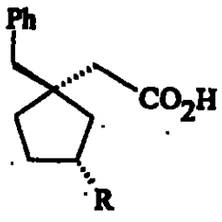
(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, benceno, 1,4-dioxano, hexanos, n-heptano, tolueno, éter dietílico, y éter de terc-butil metilo, para producir los productos de adición de las fórmulas

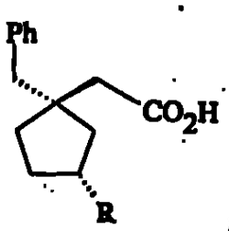


(3a) y (3b)  ;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio, en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metoxietilo, 1,4-dioxano, dietilenglicol, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

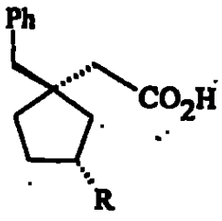


(4a) y (4b)

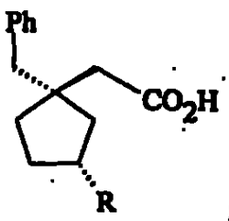


; o

agregar los productos de paso b) precedente a una mezcla de ácidos seleccionados de HCl de 6 M a 12 M, H_2SO_4 12 M, 10%-48% p/p de ácido bromhídrico, y HBr en ácido acético acuoso, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

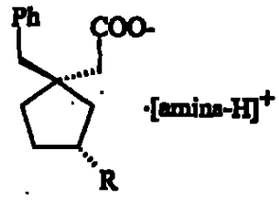


(4a) y (4b)



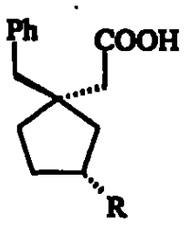
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina seleccionada de (S)-α-metil-bencilamina, (R)-α-metil-bencilamina, (R)-(+)-1-(naftil)etilamina, (S)-(+)-1-(naftil)etilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, morfolina, N-metilmorfolina, piperidina, N-metilpiperidina, y piridina, en un solvente seleccionado de N,N-dimetilformamida, cloroformo, benceno, xilenos, hexanos, acetona, etanol, metanol, isopropanol, éter dietílico, diclorometano, benceno, tolueno, n-pentano, n-hexano, n-heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, téter de terc-btuil metilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y recristalizar la sal así formada para producir el



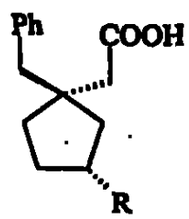
diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal de amina;

e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido acético acuoso, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético, o ácido clorhídrico disuelto en ácido acético y agua, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



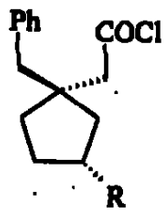
(6) ; o

dividir el producto del Paso d) entre una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y un solvente seleccionado de cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, éter etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, y éter de terc-butilmetilo, y secar y evaporar la capa orgánica para producir



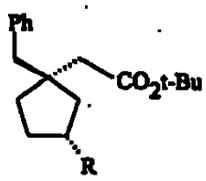
el ácido carboxílico de la fórmula (6) ;

f) agregar cloruro de oxalilo a una mezcla del producto del Paso e), un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, éter etílico, tolueno, y éter de terc-butil metilo, y 0,01 a 10 por ciento en moles de N,N-dimetilformamida (DMF), y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C, para producir el cloruro de ácido de la fórmula



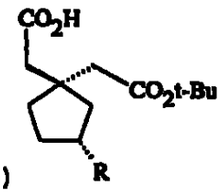
(14) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de alcohol terc-butílico, un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, éter etílico, tolueno y éter de terc-butilmetilo y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina, y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C, para producir el éster de la

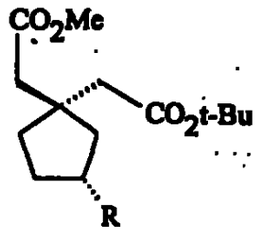


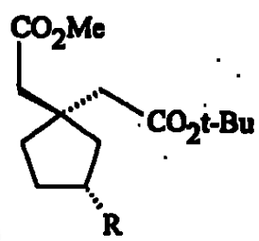
fórmula (15) ;

h) agregar el producto del paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio, y agitar a una

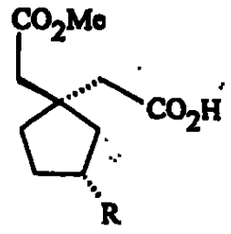
temperatura de -40°C a 80°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (16) 

;

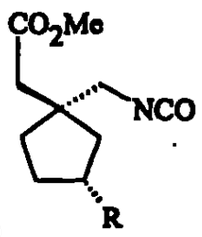
i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, y n-heptano, metanol, y (trimetilsilil)diazometano, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el bis éster de la fórmula (17) 

; o agregar el producto del Paso h) a una mezcla de yodometano, un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno y 1,4-dioxano, y una base seleccionada de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), diisopropiletilamina, trietilamina, o 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C, para producir el bis éster de la fórmula (17) 

;

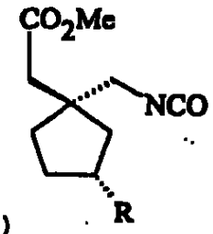
j) agregar ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético (TFA) a una mezcla del producto del Paso i) y un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter etílico, y éter de terc-butilmetilo, y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (18) 

;

k) agregar el producto del Paso j) a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos y n-heptano, y difenilfosforil azida (DPPA) y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el isocianato de la fórmula (19) 

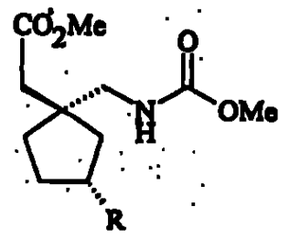
; o agregar el producto del Paso j) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, y un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, acetona, y éter dietílico a una temperatura de -40°C a 78°C, luego agregar una solución de azida de sodio

en agua y tetrahidrofurano o acetona, luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



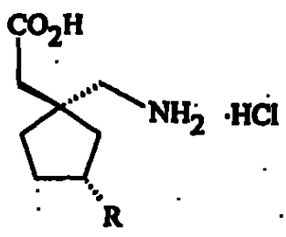
(19) ;

l) agregar el producto del Paso k) a una mezcla de un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos y n-heptano, y metanol, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el carbamato de la fórmula (20)

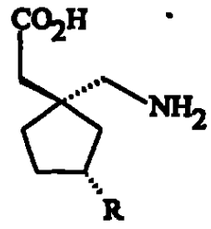


;

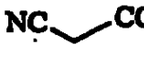
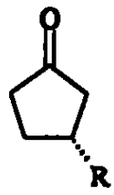
m) agregar el producto del Paso l) a una mezcla de un solvente seleccionado de agua, ácido acético y 1,4-dioxano, y ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 0,01 M a 12 M, y agitar a una temperatura de 0°C a 115°C, para producir un compuesto de la fórmula (IIa)

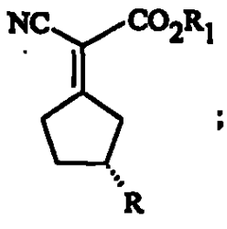


; y

n) convertir el producto del Paso m) en un compuesto de la fórmula (II)  , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por medios conocidos.

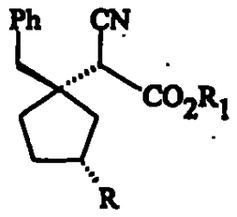
Es más preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es etilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1)  , tolueno, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel que es acetato de amonio, y calentar la mezcla a reflujo en presencia sobre una trampa de Dean-Stark, para producir el alqueno de la fórmula

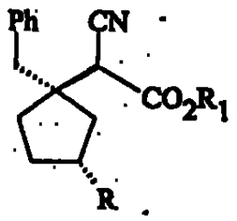


(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco de -100°C a 25°C, para producir los productos de adición de las fórmulas

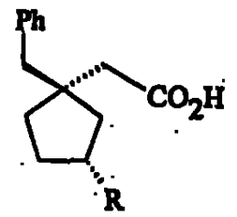


(3a) y (3b)

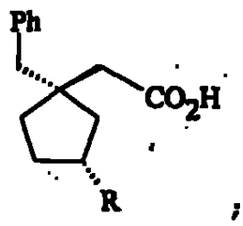


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol, y calentar la mezcla de 100°C a 200°C, y luego acidificar para producir los productos de hidrólisis de las fórmulas

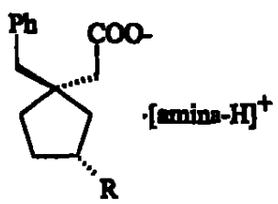


(4a) y (4b)



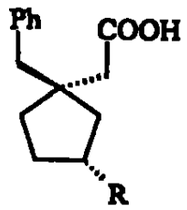
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada desde acetato de etilo, para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5)



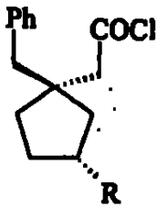
como la sal de (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



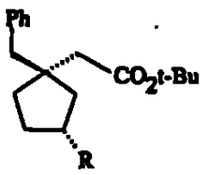
(6) ;

f) agregar cloruro de oxalilo a una mezcla del producto del Paso e), diclorometano, y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida (DMF), y agitar para producir el cloruro de



ácido de la fórmula (14) ;

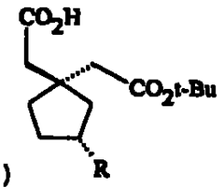
g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de alcohol terc-butílico, diclorometano, y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), y agitar para producir el éster de la fórmula



(15) ;

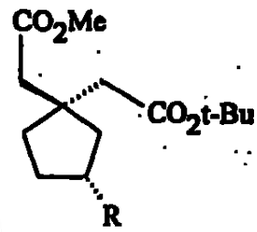
h) agregar el producto del paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar

para producir el ácido carboxílico de la fórmula

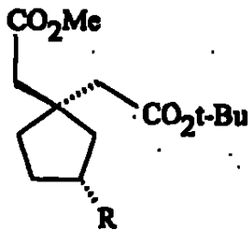


(16) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de metanol, tolueno, y (trimetilsilil)diazometano, y agitar para producir



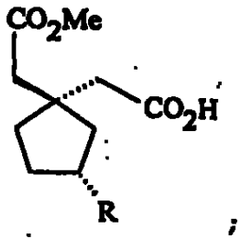
el bis éster de la fórmula (17) ; o agregar el producto del Paso h) a una mezcla de yodometano, diclorometano, trietilamina, y agitar para producir el bis



éster de la fórmula (17) ;

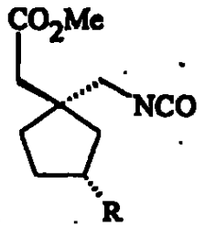
j) agregar ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético (TFA) a una mezcla del producto del Paso i) y diclorometano, y agitar

para producir el ácido carboxílico de la fórmula (18)

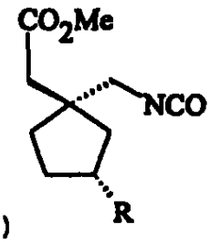


;

k) agregar el producto del Paso j) a una mezcla de trietilamina, tolueno, y difenilfosforil azida (DPPA) y refluir para producir el isocianato de la fórmula

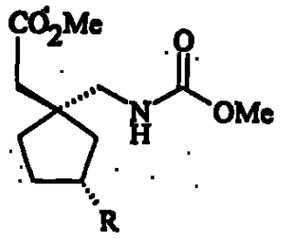


(19) ; o agregar el producto del Paso j) a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo, trietilamina y tetrahidrofurano, a una temperatura de -40°C a 78°C, luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



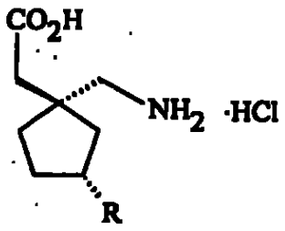
(19) ;

l) agregar el producto del Paso k) a una mezcla de metanol y tolueno, y refluir para producir el carbamato de la fórmula



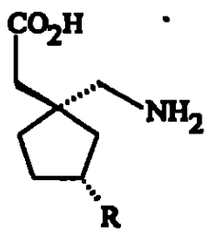
(20) ;

m) agregar el producto del Paso l) a una mezcla de 1,4-dioxano y ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 6 M, y agitar para producir un compuesto de la fórmula (IIa)



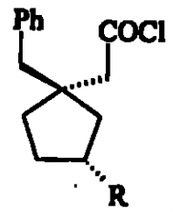
;

n) convertir el producto del Paso m) en un compuesto de la

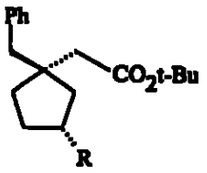


fórmula (II) , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por medios conocidos.

También es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II, además caracterizado porque el

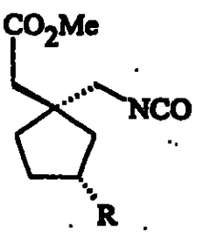


producto intermedio (14) formado, reacciona además, sin aislación, con alcohol terc-butílico, para producir el

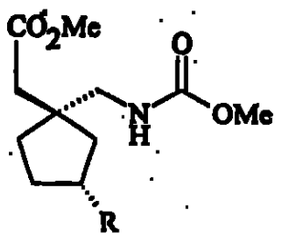


éster de la fórmula (15) .

También es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II, además caracterizado porque el

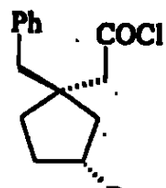


producto intermedio (19) formado, reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato

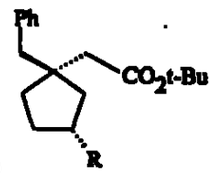


de la fórmula (20) .

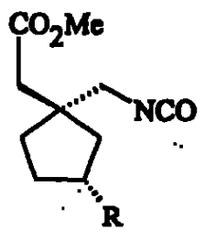
También es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II, caracterizado además porque el



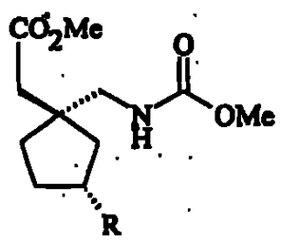
producto intermedio (14) formado, reacciona además, sin aislación, con alcohol terc-butílico, para producir el



éster de la fórmula (15) , y porque el producto

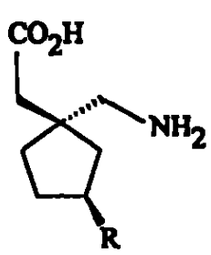


intermedio (19) formado, reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la



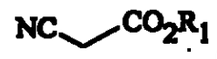
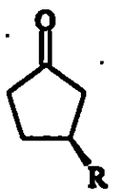
fórmula (20) .

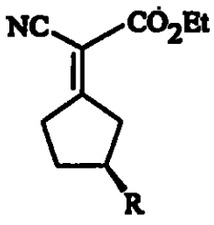
Además, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula III



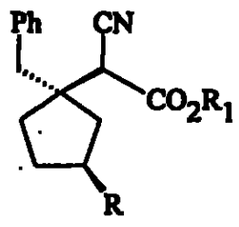
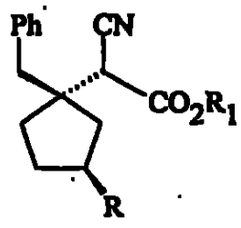
III

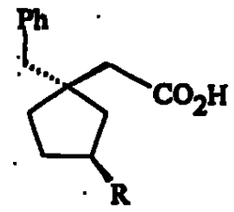
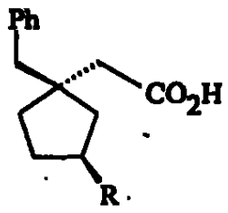
en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

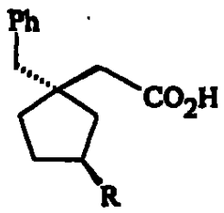
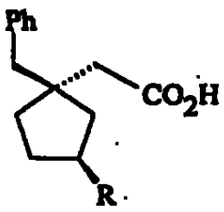
a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21)  , un solvente, un ácido carboxílico y un catalizador de la reacción de Konoevenagel, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua para producir el alqueno de la fórmula

(22)  ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente para producir los productos de adición de las

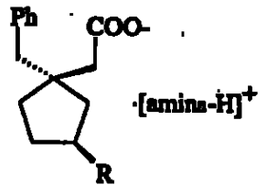
fórmulas (23a)  y (23b)  ;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, e hidróxido de cesio, en un solvente, y agitar, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a)  y (24b)  ; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a)  y (24b)  ;

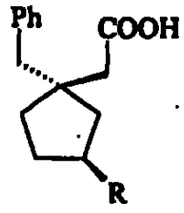
d) poner en contacto a los productos del Paso c) precedente, con una amina en un solvente, y recristalizar la sal así

formada para producir el diastereómero enriquecido de la



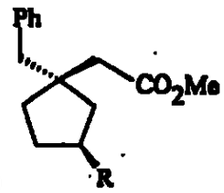
fórmula (25) como la sal de amina; y

e) convertir el producto del Paso d) en un ácido carboxílico



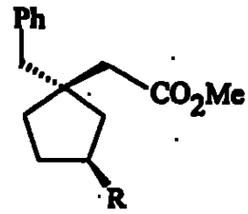
de la fórmula (26) ;

f) agregar el producto del paso e) a una mezcla de yodometano, un solvente, y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y



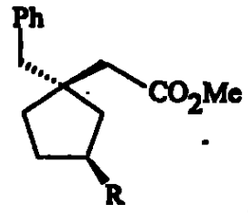
agitar para producir el éster de la fórmula (27) ;

o agregar el producto del Paso e) a metanol y un ácido para



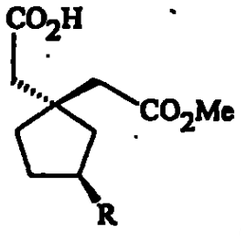
producir el éster de la fórmula (27) ; o agregar el producto del Paso e) a una solución de diazometano o

trimetilsilil-diazometano en un solvente para producir el

éster de la fórmula (27) 

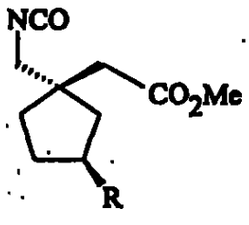
;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula

(28) 

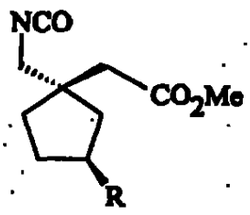
;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de una base de amina terciaria, un solvente y difenilfosforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula

(29) 

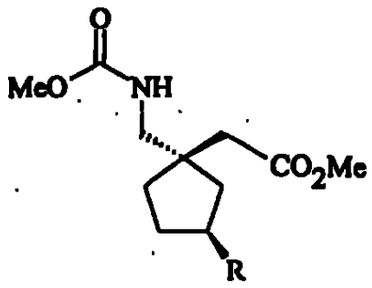
; o agregar el producto del Paso g) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base en un solvente a una temperatura de -40°C a 78°C, luego agregar una solución de azida de sodio en agua y

tetrahidrofurano o acetona, luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



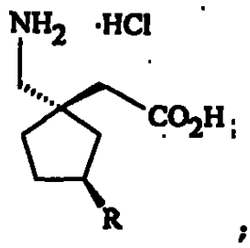
(29) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente y metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula

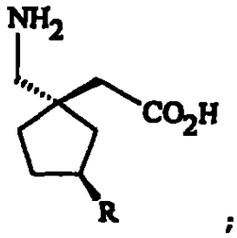


(30) ;

j) agregar el producto del Paso i) a una mezcla de un solvente y ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un

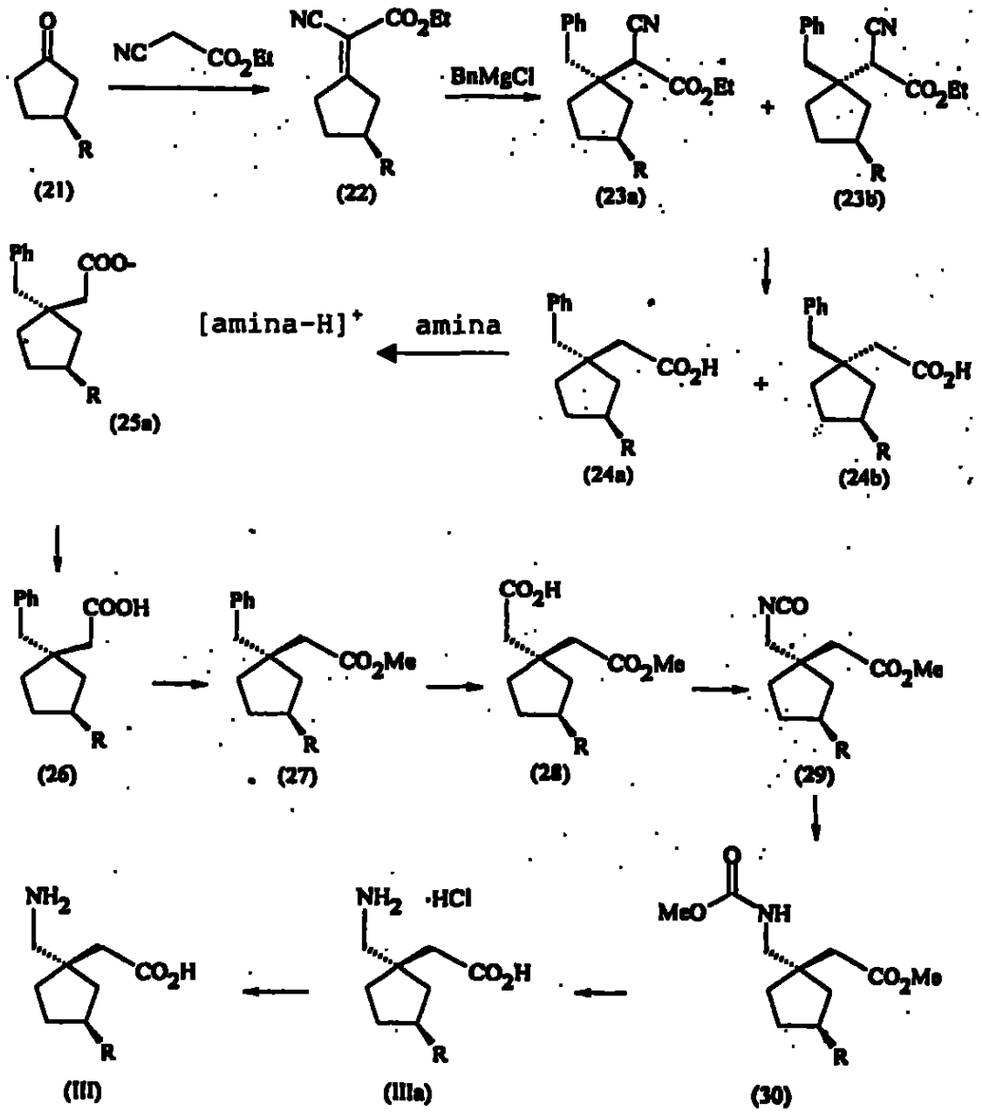


compuesto de la fórmula (IIIa) ;

k) convertir el producto del Paso j en un compuesto de la fórmula (III)  ; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por medios conocidos.

Este proceso se describe en el Esquema 4.

Esquema 4



Es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula III en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende;

a) agregar cianoacetato de etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21) en un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o n-heptano al cual se agregó ácido acético y β-alanina o acetato de amonio, y agitar la mezcla a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el alqueno de la fórmula (22);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, n-heptano, tolueno, éter etílico, o éter de terc-butil metilo a una temperatura de -100°C a 110°C para producir los productos de adición de las fórmulas (23a) y (23b);

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de cesio en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metoxietilo, 1,4-dioxano, o dietilenglicol y agitar la mezcla a una temperatura de 25°C a 250°C para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a) y (24b);

d) poner los productos del Paso c) precedente en contacto con (R)-α-metil-bencilamina en un solvente seleccionado de acetato de etilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a una temperatura de -40°C a 105°C y recristalizar la sal así formada desde un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo,

tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de terc-butilmetilo, tolueno, o n-heptano para producir el diastereómero de la fórmula (25a) como la sal de (R)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético al cual se agregó agua y agitar a una temperatura de -40°C a 115°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26);

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de yodometano en un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno o 1,4-dioxano al cual se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C para producir el éster de la fórmula (27);

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo al cual se agregó agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar a una temperatura de -40°C a 80°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (28);

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina o diisopropiletilamina y un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o n-heptano al cual se agregó difenilfosforil azida (DPPA) y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el isocianato de la fórmula (29);

i) agregar el producto del Paso h) a un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o n-heptano al cual se agregó metanol y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el carbamato de la fórmula (30);

j) agregar el producto del Paso i) a un solvente seleccionado de agua, ácido acético o 1,4-dioxano al cual se agregó ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 0,01 M a 12 M, y agitar a una temperatura de 0°C a 115°C para producir un compuesto de la Fórmula IIIa;

k) convertir el producto del Paso j) en un compuesto de la Fórmula III, y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por medios conocidos.

Es más preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula III en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar cianoacetato de etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21) en tolueno al cual se agregó ácido acético y acetato de amonio, y agitar la mezcla a reflujo para producir el alqueno de la fórmula (22);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco a una

temperatura de -100°C a 20°C para producir los productos de adición de las fórmulas (23a) y (23b);

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol, y calentar la mezcla de 100°C a 200°C para producir los productos de hidrólisis de las fórmulas (24a) y (24b);

d) poner los productos del Paso c) precedente en contacto con (R)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada desde acetato de etilo para producir el diastereómero de la fórmula (25a) como la sal de (R)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26);

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de yodometano en diclorometano al cual se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y agitar para producir el éster de la fórmula (27);

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo al cual se agregó agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (28);

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de trietilamina y tolueno al cual se agregó difenilfosforil azida

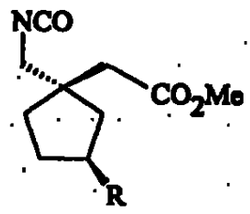
(DPPA) y refluir para producir el isocianato de la fórmula (29);

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de metanol y tolueno, y refluir para producir el carbamato de la fórmula (30);

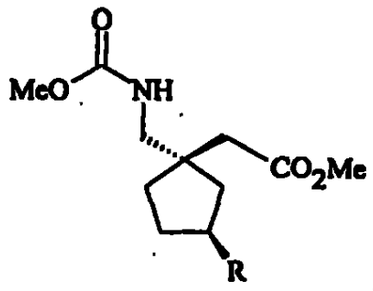
j) agregar el producto del Paso i) a 1,4-dioxano al cual se agregó ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 6 M, y agitar para producir un compuesto de la Fórmula IIIa;

k) convertir el producto del Paso j) en un compuesto de la Fórmula III, y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por medios conocidos.

También es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula III, además caracterizado porque el

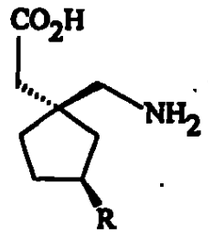


producto intermedio (29) formado, reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato



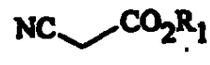
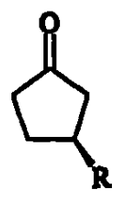
de la fórmula (30)

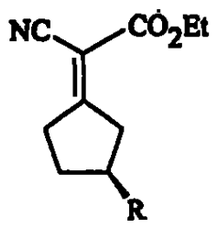
Además, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV



IV

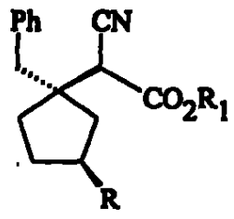
en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21)  , un solvente, un ácido carboxílico y un catalizador de la reacción de Konoevenagel, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua para producir el alqueno de la fórmula

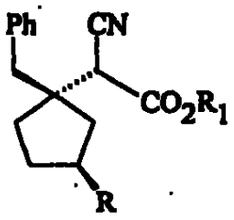


(22) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente para producir los productos de adición de las

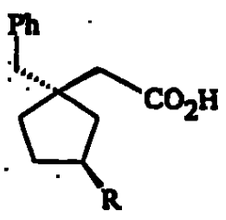


fórmulas (23a) y (23b)

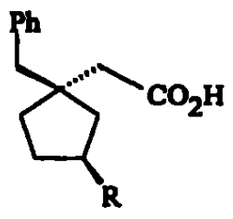


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, e hidróxido de cesio, en un solvente, y agitar, y luego acidificar para producir los

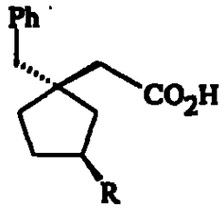
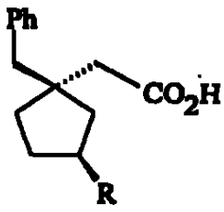


ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a) y

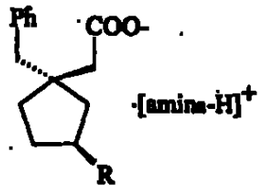


(24b) ; o

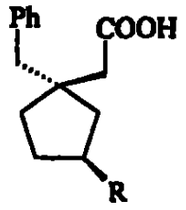
agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las

fórmulas (24a)  y (24b)  ;

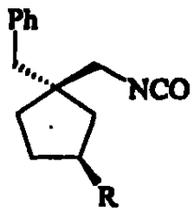
d) poner en contacto a los productos del Paso c) precedente, con una amina en un solvente, y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la

fórmula (25)  como la sal de amina; y

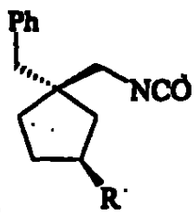
e) convertir el producto del Paso d) en un ácido carboxílico

de la fórmula (26)  ;

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de una base de amina terciaria, un solvente, y difenilfosforil azida (DPPA) y agitar para producir el isocianato de la fórmula

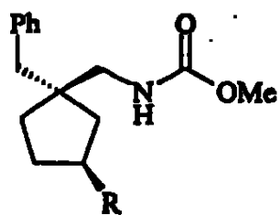


(31) ; o agregar el producto del Paso g) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base en un solvente a una temperatura de -40°C a 78°C, luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



(31) ;

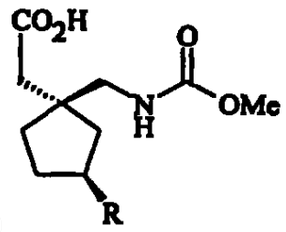
g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de un solvente y metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula



(32) ;

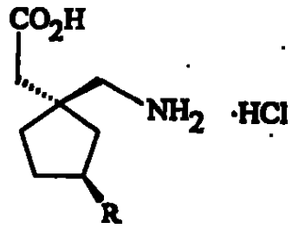
h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar

para producir el ácido carboxílico de la fórmula



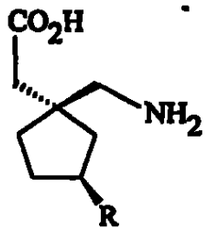
(33) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente y ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un



compuesto de la fórmula (IVa) ; y

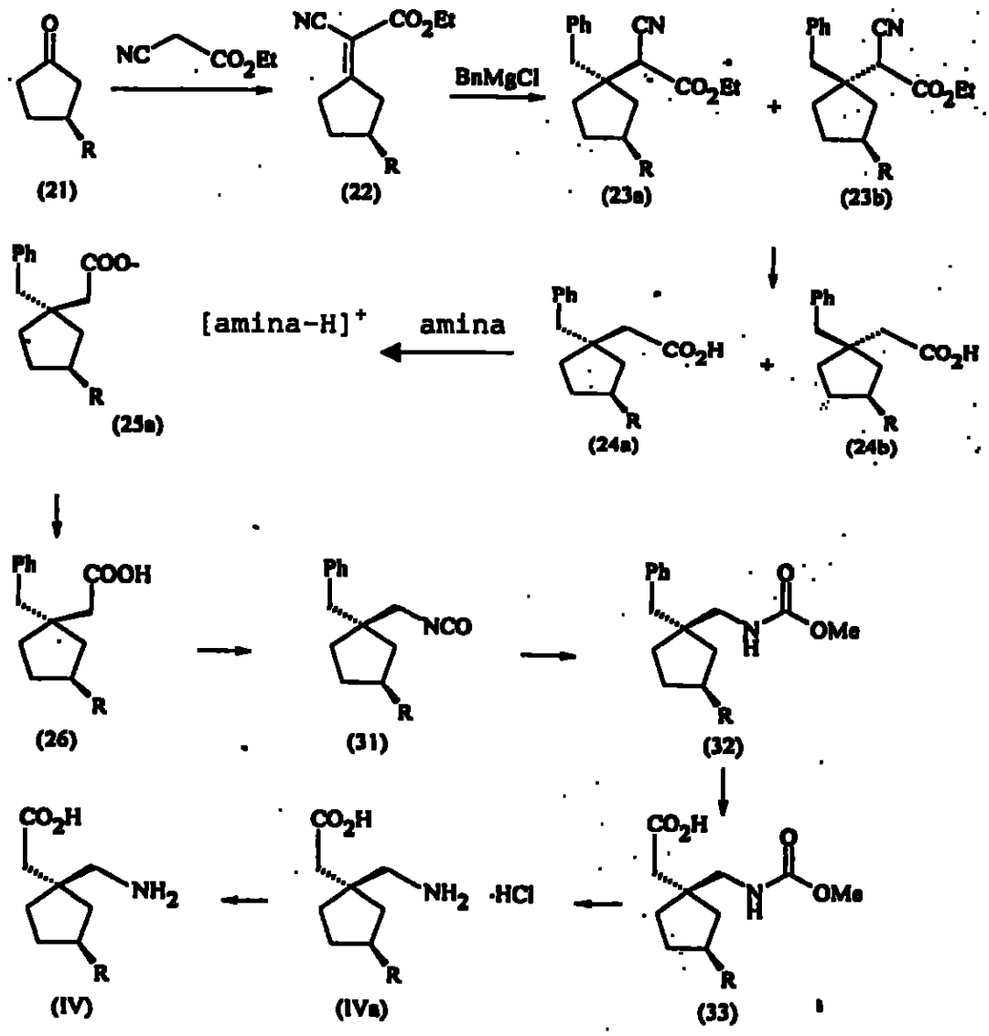
j) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la



fórmula (IV) , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por medios conocidos.

Este proceso se describe en el Esquema 5.

Esquema 5



Es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar cianoacetato de etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21) en un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o n-heptano al cual se agregó ácido acético y β-alanina o acetato de amonio, y agitar la mezcla a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el alqueno de la fórmula (22);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, n-heptano, tolueno, éter etílico, o éter de terc-butil metilo a una temperatura de -100°C a 110°C para producir los productos de adición de las fórmulas (23a) y (23b);

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de cesio en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metoxietilo, 1,4-dioxano, o dietilenglicol y agitar la mezcla a una temperatura de 25°C a 250°C para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a) y (24b);

d) poner los productos del Paso c) precedente en contacto con (R)-α-metil-bencilamina en un solvente seleccionado de acetato de etilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a una temperatura de -40°C a 105°C y recristalizar la sal así formada desde un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo,

tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de terc-butilmetilo, tolueno, o n-heptano para producir el diastereómero de la fórmula (25a) como la sal de (R)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético al cual se agregó agua y agitar a una temperatura de -40°C a 115°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26);

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de yodometano en un solvente seleccionado de tolueno, xilenos o n-heptano al cual se agregó difenlfosforil azida (DPPA), y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el éster de la fórmula (31);

g) agregar el producto del Paso f) a un solvente selecionado de tolueno, benceno, xilenos, o n-heptano al cual se agregó metanol, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el carbamato de la fórmula (32);

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo al cual se agregó agua, peryodato de sodio y cloruro de rutenio(III), y agitar a una temperatura de -40°C a 80°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (33);

i) agregar el producto del Paso h) a un solvente seleccionado de agua, ácido acético, o 1,4-dioxano al cual se agregó ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 0,01 M a 12 M, y

agitar para a una temperatura de 0°C a 115°C para producir el compuesto de la Fórmula IVa;

j) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la Fórmula IV, y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por medios conocidos.

Es más preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar cianoacetato de etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21) en tolueno al cual se agregó ácido acético y acetato de amonio, y calentar la mezcla a reflujo para producir el alqueno de la fórmula (22);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco a una temperatura de -100°C a 20°C para producir los productos de adición de las fórmulas (23a) y (23b);

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol, y calentar la mezcla de 100°C a 200°C para producir los productos de hidrólisis de las fórmulas (24a) y (24b);

d) poner los productos del Paso c) precedente en contacto con (R)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar

la sal así formada desde acetato de etilo para producir el diastereómero de la fórmula (25a) como la sal de (R)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26);

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de trietilamina y tolueno a la cual se agregó difenilfosforil azida (DPPA), y refluir para producir el isocianato de la fórmula (31);

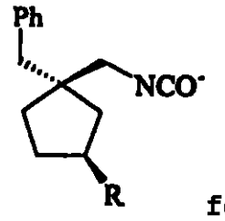
g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de metanol y tolueno, y refluir para producir el carbamato de la fórmula (32);

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo al cual se agregó agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (33);

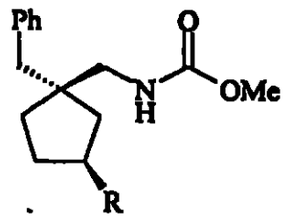
i) agregar el producto del Paso j) a 1,4-dioxano al cual se agregó ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 6 M, y agitar para producir un compuesto de la Fórmula IVa;

j) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la Fórmula IV, y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por medios conocidos.

También es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV, caracterizado además porque el

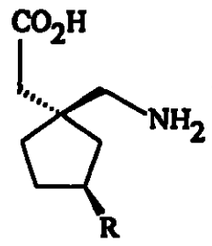


producto intermedio (31) formado, reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la



fórmula (32) .

Además, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV

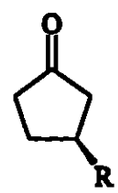


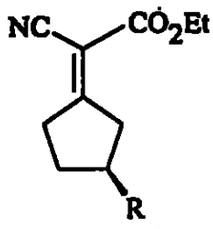
IV

en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

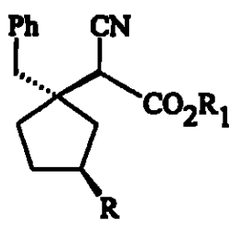
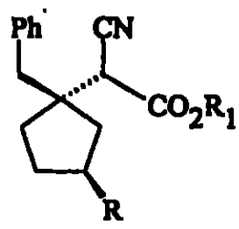
a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A) 

, en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una

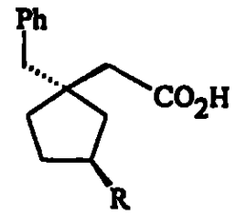
ciclopentanona quiral de la fórmula (21)  , un solvente, un ácido carboxílico y un catalizador de la reacción de Konoevenagel, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua para producir el alqueno de la fórmula

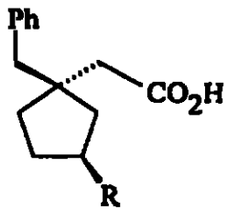
(22)  ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente para producir los productos de adición de las

fórmulas (23a)  y (23b)  ;

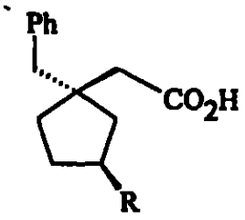
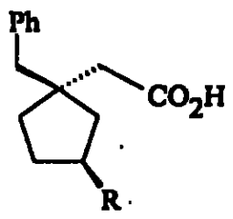
c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, e hidróxido de cesio, en un solvente, y agitar, y luego acidificar para producir los

ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a)  y

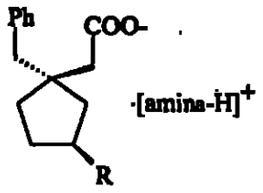


(24b) ; o

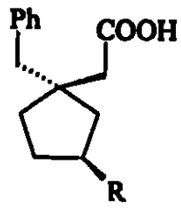
agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las

fórmulas (24a)  y (24b)  ;

d) poner en contacto a los productos del Paso c) precedente, con una amina en un solvente, y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la

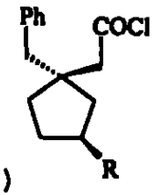
fórmula (25)  como la sal de amina; y

e) convertir el producto del Paso d) en un ácido carboxílico



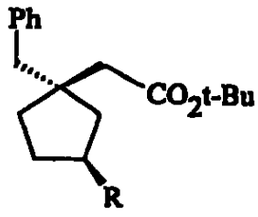
de la fórmula (26) ;

f) agregar cloruro de oxalilo a una mezcla del producto del Paso e), un solvente, y N,N-dimetilformamida (DMF), y agitar



para producir el cloruro del ácido de la fórmula (34) ;

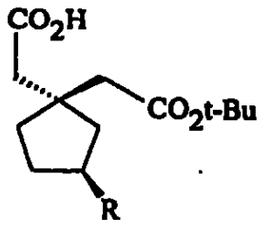
g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de alcohol terc-butílico, un solvente, y una amina terciaria, y agitar



para producir el éster de la fórmula (35) ;

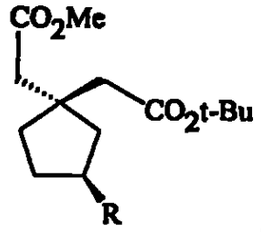
h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar

para producir el ácido carboxílico de la fórmula

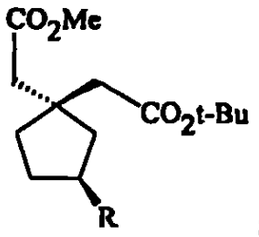


(36) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente, metanol y (trimetilsilil)diazometano, y agitar para producir el bis éster de la fórmula (37)

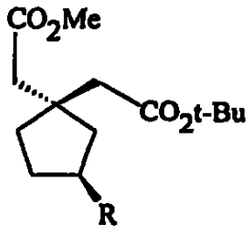


; o agregar el producto del Paso h) a una mezcla de yodometano, un solvente, y una base, y agitar para producir el bis éster de la fórmula (37)



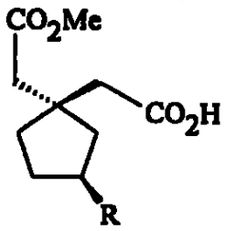
;

j) agregar un ácido a una mezcla del producto del Paso i) y un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la

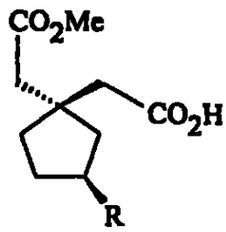


fórmula (38) ;

k) agregar el producto del Paso j) a una mezcla de una base de amina terciaria, un solvente, y difenilfosforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula

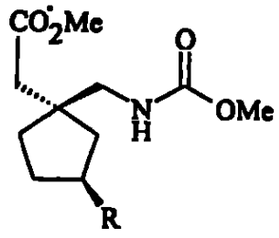


(39) ; o agregar el producto del Paso j) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base en un solvente a una temperatura de -40°C a 78°C, y luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, y luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



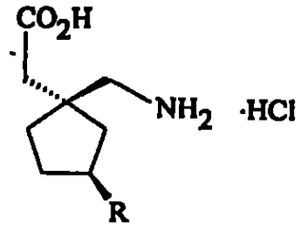
(39) ;

l) agregar el producto del Paso k) a una mezcla de un solvente y metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula



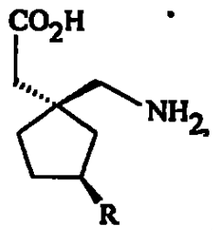
(40) ;

m) agregar el producto del Paso l) a una mezcla de un solvente y ácido clorhídrico, y agitar para producir un compuesto de la



fórmula (IVa) ;

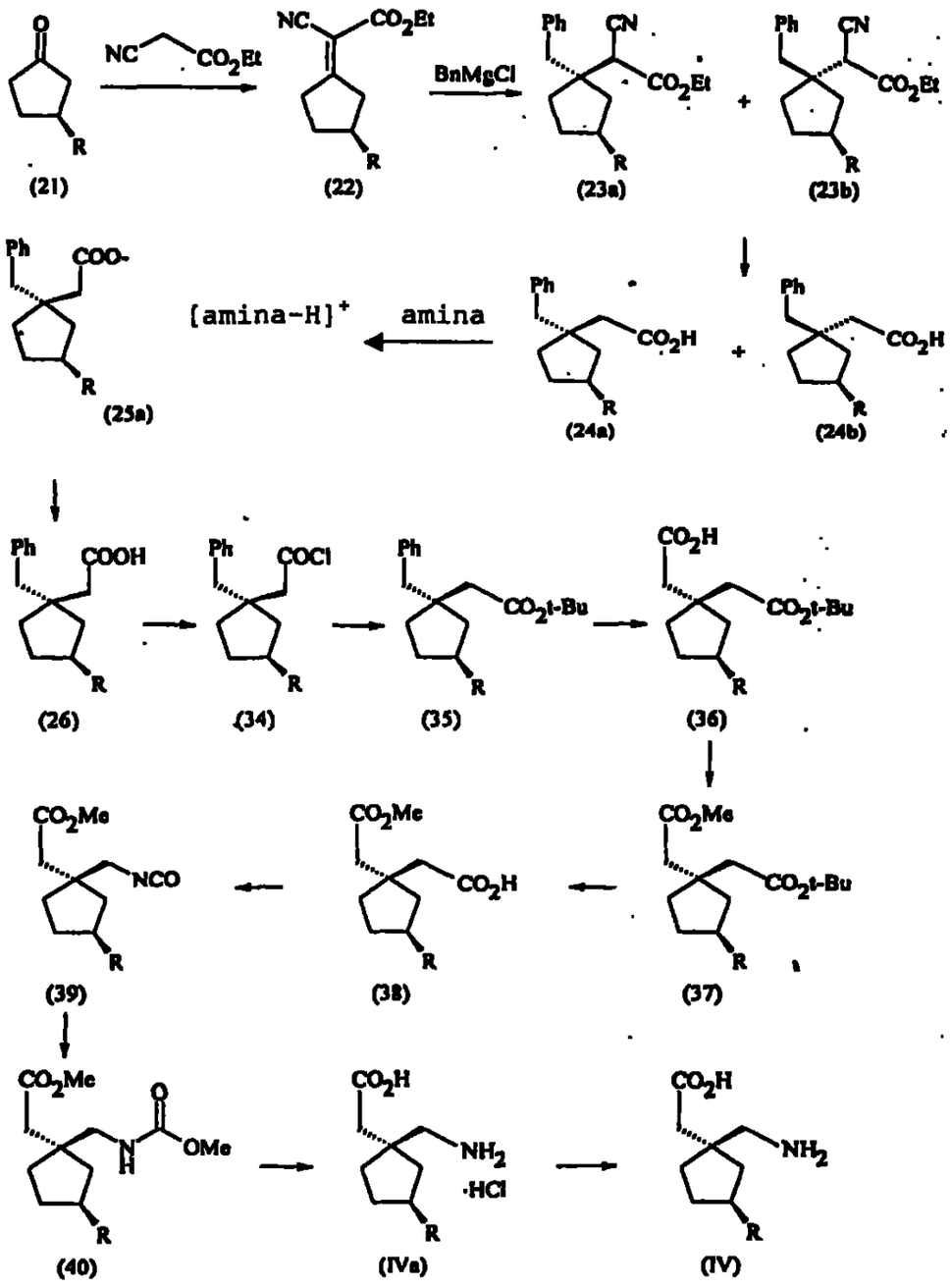
n) convertir el producto del Paso m) en un compuesto de la



Fórmula IV , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por medios conocidos.

Este proceso se describe en el Esquema 6.

Esquema 6


NC
CO2Et
BnMgCl
Ph
CN
CO2Et
R
(21)
(22)
(23a)
(23b)
COO-
[amina-H]+
amina
CO2H
(25a)
(24a)
(24b)
COOH
COCl
CO2t-Bu
(26)
(34)
(35)
(36)
CO2Me
NCO
(39)
(38)
(37)
OMe
NH2
·HCl
(40)
(IVa)
(IV)

Es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar cianoacetato de etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21) en un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o n-heptano al cual se agregó ácido acético y β-alanina o acetato de amonio, y agitar la mezcla a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el alqueno de la fórmula (22);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, n-heptano, tolueno, éter etílico, o éter de terc-butil metilo a una temperatura de -100°C a 110°C para producir los productos de adición de las fórmulas (23a) y (23b);

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de cesio en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metoxietilo, 1,4-dioxano, o dietilenglicol y agitar la mezcla a una temperatura de 25°C a 250°C para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a) y (24b);

d) poner los productos del Paso c) precedente en contacto con (R)-α-metil-bencilamina en un solvente seleccionado de acetato

de etilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a una temperatura de -40°C a 105°C y recristalizar la sal así formada desde un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de terc-butilmetilo, tolueno, o n-heptano para producir el diastereómero de la fórmula (25a) como la sal de (R)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético, o ácido clorhídrico disuelto en ácido acético al cual se agrega agua y agitar a una temperatura de -40°C a 115°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26);

f) agregar cloruro de oxalilo a una mezcla del producto del Paso e) y un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, éter etílico, tolueno, o éter de terc-butil metilo al cual se agregó 0,01 por ciento en moles a 10 por ciento en moles de N,N-dimetilformamida (DMF), y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C para producir el cloruro de ácido de la fórmula (34);

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de alcohol terc-butílico en un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, éter etílico, tolueno, éter de terc-butil metilo al cual se agregó N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina, y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C para producir el éster de la fórmula (35);

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo al cual se agregó agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar a una temperatura de -40°C a 80°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (36);

i) agregar el producto del Paso h) a un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o n-heptano al cual se agregó metanol y (trimetilsilil)diazometano, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el bis éster de la fórmula (37);

j) agregar ácido trifluoroacético (TFA) a una mezcla del producto del Paso i) y un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter etílico, o éter de terc-butilmetilo y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (38);

k) agregar el producto del Paso j) a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina o diisopropiletilamina y un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o n-heptano al cual se agregó difenilfosforil azida (DPPA) y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el isocianato de la fórmula (39);

l) agregar el producto del paso k) a un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o n-heptano al cual se agregó

metanol y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el carbamato de la fórmula (40);

m) agregar el producto del Paso 1) a un solvente seleccionado de agua, ácido acético o 1,4-dioxano al cual se agregó ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 0,01 M a 12 M, y agitar a una temperatura de 0°C a 115°C para producir un compuesto de la fórmula IVa;

n) convertir el producto del paso m) en un compuesto de la Fórmula IV, y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por medios conocidos.

Es más preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar cianoacetato de etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21) en tolueno al cual se agregó ácido acético y acetato de amonio, y calentar la mezcla a reflujo para producir el alqueno de la fórmula (22);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco a una temperatura de -100°C a -20°C para producir los productos de adición de las fórmulas (23a) y (23b);

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en un solvente etilenglicol, y calentar la mezcla a una temperatura de 100°C a 200°C para producir los productos de hidrólisis de las fórmulas (24a) y (24b);

d) poner los productos del Paso c) precedente en contacto con (R)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada desde acetato de etilo para producir el diastereómero de la fórmula (25a) como la sal de (R)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26);

f) agregar cloruro de oxalilo a una mezcla del producto del Paso e) y diclorometano, al cual se agregó una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida (DMF), y agitar para producir el cloruro de ácido de la fórmula (34);

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de alcohol terc-butílico en diclorometano al cual se agregó N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), y agitar para producir el éster de la fórmula (35);

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo al cual se agregó agua,

peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (36);

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de metanol y tolueno, al cual se agregó (trimetilsilil)diazometano, y agitar para producir el bis éster de la fórmula (37);

j) agregar ácido trifluoroacético (TFA) a una mezcla del producto del Paso i) y diclorometano, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (38);

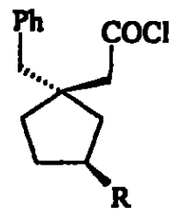
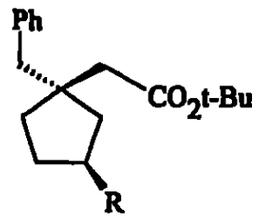
k) agregar el producto del Paso j) a una mezcla de trietilamina y tolueno, al cual se agregó difenilfosforil azida (DPPA) y refluir para producir el isocianato de la fórmula (39);

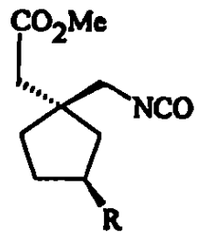
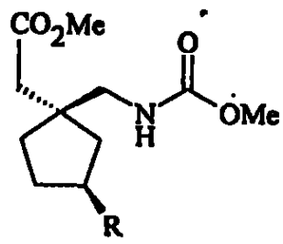
l) agregar el producto del paso k) a una mezcla de metanol y tlueno, y agitar para producir el carbamato de la fórmula (40);

m) agregar el producto del Paso l) a 1,4-dioxano al cual se agregó ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 6 M, y agitar para producir un compuesto de la fórmula IVa;

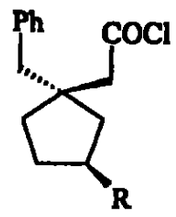
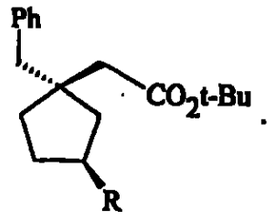
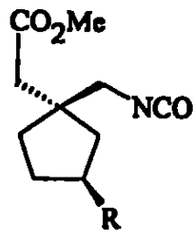
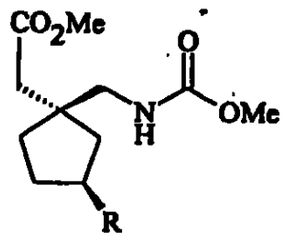
n) convertir el producto del paso m) en un compuesto de la Fórmula IV, y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por medios conocidos.

También es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV, caracterizado porque el producto

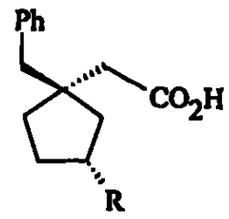
intermedio (34)  formado reacciona además, sin aislación, con alcohol terc-butílico para producir el éster de la fórmula (35)  .

También es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV, caracterizado además porque el producto intermedio (39)  formado reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la fórmula (40)  .

También es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV, caracterizado además porque el

producto intermedio (34)  . formado reacciona además, sin aislación, con alcohol terc-butílico para producir el éster de la fórmula (35)  , y porque el producto intermedio (39)  formado reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la fórmula (40)  .

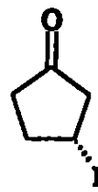
Además, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (6)



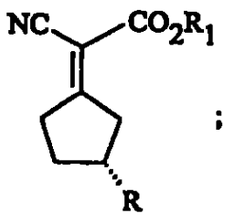
(6)

en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A) 

, en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1) 

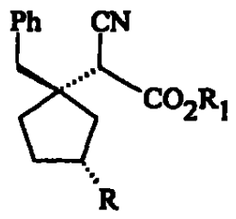
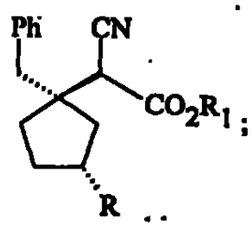
, un solvente, un ácido carboxílico, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel, y agitar la mezcla en presencia de un medio para remover el agua, para producir el alqueno de la fórmula



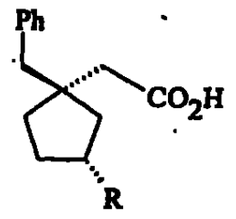
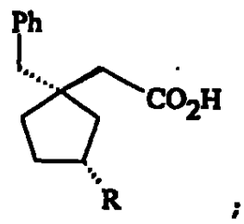
;

(2)

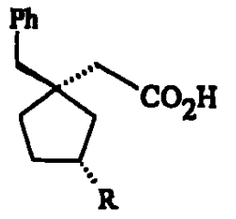
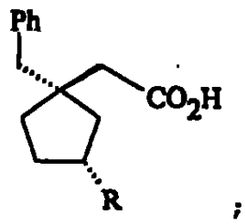
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente, para producir los productos de adición de las fórmulas

(3a)  y (3b)  ;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio, en un solvente, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

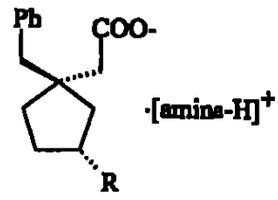
(4a)  y (4b)  ; o

agregar los productos de paso b) precedente a una mezcla de ácidos y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

fórmulas (4a)  y (4b)  ;

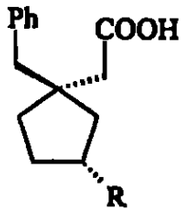
d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina en un solvente, y recristalizar la sal así

formada para producir el diastereómero enriquecido de la



fórmula (5) como la sal de amina;

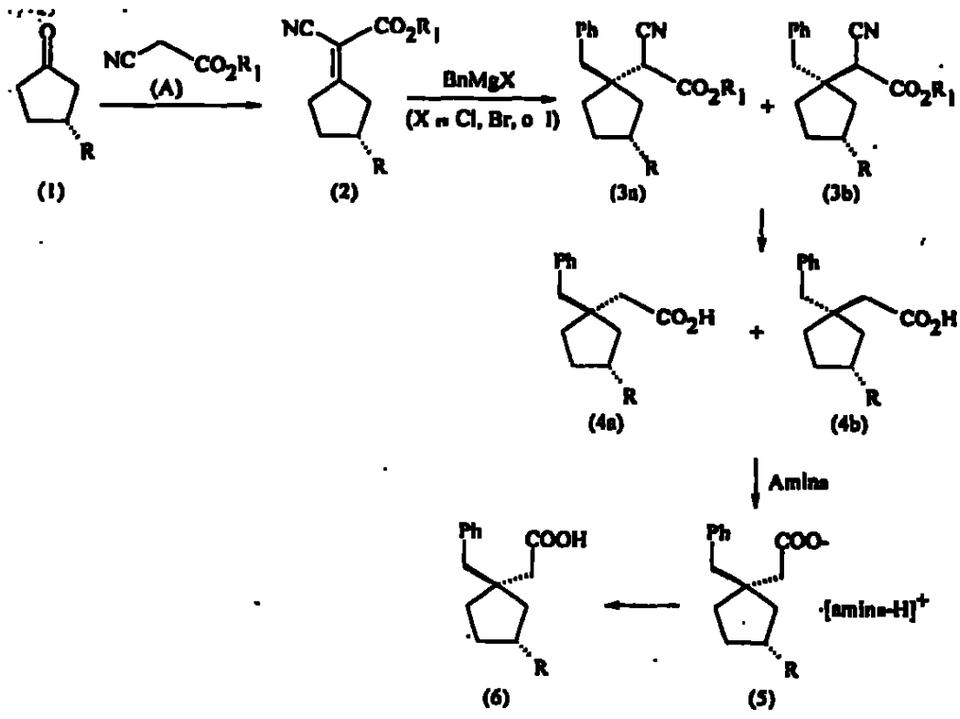
e) convertir el producto del Paso d) en un ácido carboxíl



de la fórmula (6) .

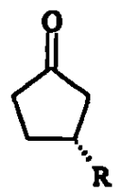
Este proceso se describe en el Esquema 7.

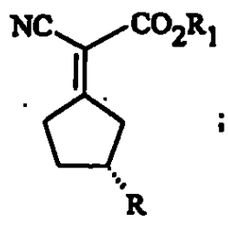
Esquema 7



Es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (6) en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A) $NC\diagup\!\!\diagdown CO_2R_1$, en donde R_1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, y bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la

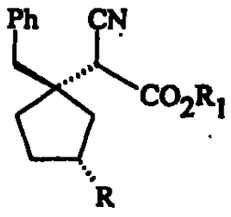
fórmula (1)  , un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de terc-butilmetilo, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, éter etílico, acetato de etilo, hexanos, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etanol, terc-butanol, tolueno, benceno, xilenos, y n-heptano, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel seleccionado de β-alanina, acetato de amonio y piperidina, y agitar la mezcla en presencia de un medio para remover el agua seleccionado de destilación azeotrópica, tamices moleculares activados, sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, carbonato de sodio anhidro, carbonato de potasio anhidro, carbonato de cesio anhidro, ortoformato de trimetilo y ortoformato de trietilo, para producir el alqueno de la fórmula



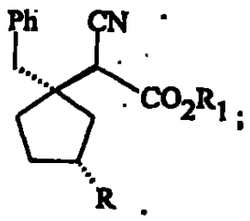
(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente seleccionado de

tetrahidrofurano, benceno, 1,4-dioxano, hexanos, n-heptano, tolueno, éter dietílico, y éter de terc-butil metilo, para producir los productos de adición de las fórmulas

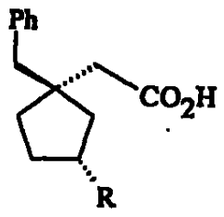


(3a) y (3b)

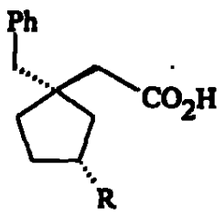


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio, en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metoxietilo, 1,4-dioxano, y dietilenglicol, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

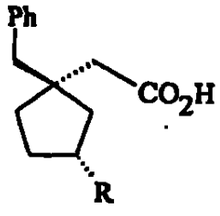


(4a) y (4b)

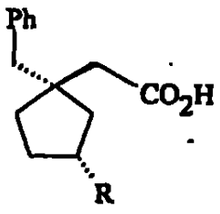


; o agregar los productos de paso b) precedente a una mezcla de ácidos seleccionados de HCl a 6-12 M, H_2SO_4 a 12 M, 10%-48% p/p de ácido bromhídrico y HBr en ácido acético acuoso, y agitar para

producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas (4a)

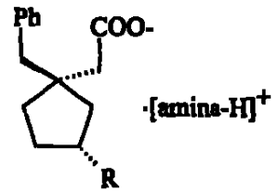


y (4b)

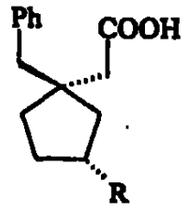
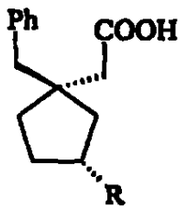


;

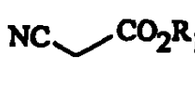
d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina seleccionada de (S)-α-metil-bencilamina, (R)-α-metil-bencilamina, (R)-(+)-1-(naftil)etilamina, (S)-(+)-1-(naftil)etilamina, (S)-(+)-1-(naftil)etilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, morfolina, N-metilforfolina, piperidina N-metilpiperidina, y piridina en un solvente seleccionado de N,N-dimetilformamida, cloroformo, benceno, xilenos, hexanos, acetona, etanol, metanol, iso-propanol, éter dietílico, diclorometano, benceno, tolueno, n-pentano, n-hexano, n-heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, éter de terc-butilmetilo, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano, y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido

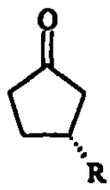


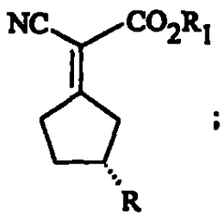
de la fórmula (5) como la sal de amina; y

e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico acuoso, ácido acético acuoso, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético, y ácido clorhídrico disuelto en ácido acético y agua, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6)  ; o dividir el producto del Paso d) entre una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y un solvente seleccionado de cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, éter etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, y éter de terc-butilmetilo, y secar y evaporar la capa orgánica para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6)  .

Es más preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (6) en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es etilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de

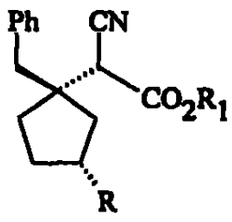
la fórmula (1)  , tolueno, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel que es acetato de amonio, y calentar la mezcla a reflujo sobre una trampa de Dean-Stark para producir el alqueno de la fórmula

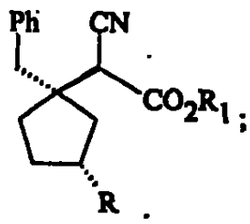


;

(2)

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco de -100°C a 25°C, para producir los productos de adición de las fórmulas

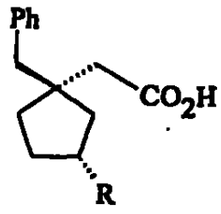


(3a) y (3b) 

;

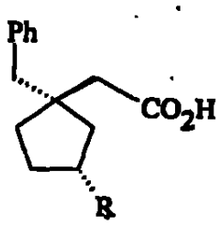
.

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol, y calentar la mezcla de 100°C a 200°C, y luego acidificar para producir los productos de hidrólisis de las fórmulas



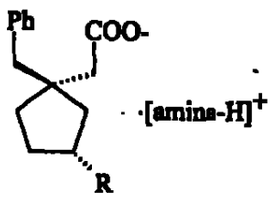
(4a)

y (4b)



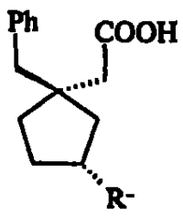
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada desde acetato de etilo, para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5)



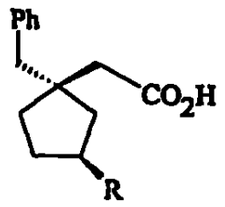
como la sal de (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



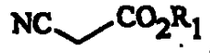
(6)

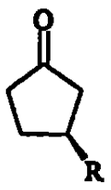
Además, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (26)



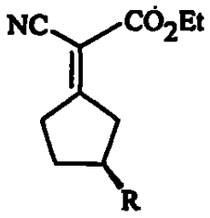
(26)

en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A) 

, en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21) 

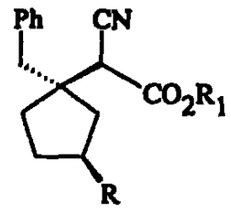
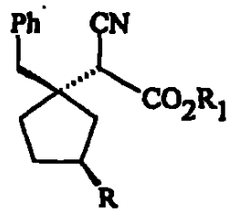
, un solvente, un ácido carboxílico y un catalizador de la reacción de Konoevenagel, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua para producir el alqueno de la fórmula



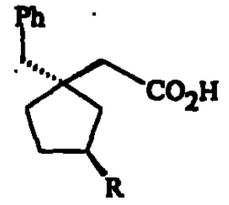
(22) ;

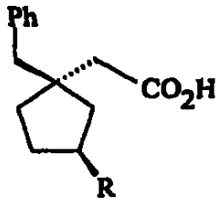
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio o yoduro de bencilmagnesio, en un

solvente para producir los productos de adición de las

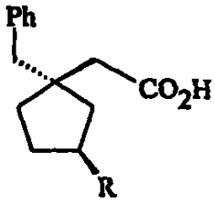
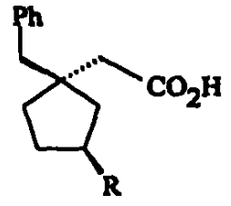
fórmulas (23a)  y (23b)  ;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, e hidróxido de cesio, y un solvente, y agitar, y luego acidificar para producir los

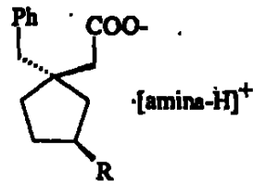
ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a)  y

(24b)  ; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las

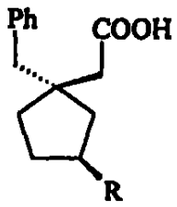
fórmulas (24a)  y (24b)  ;

d) poner en contacto a los productos del Paso c) precedente, con una amina en un solvente, y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la



fórmula (25) como la sal de amina; y

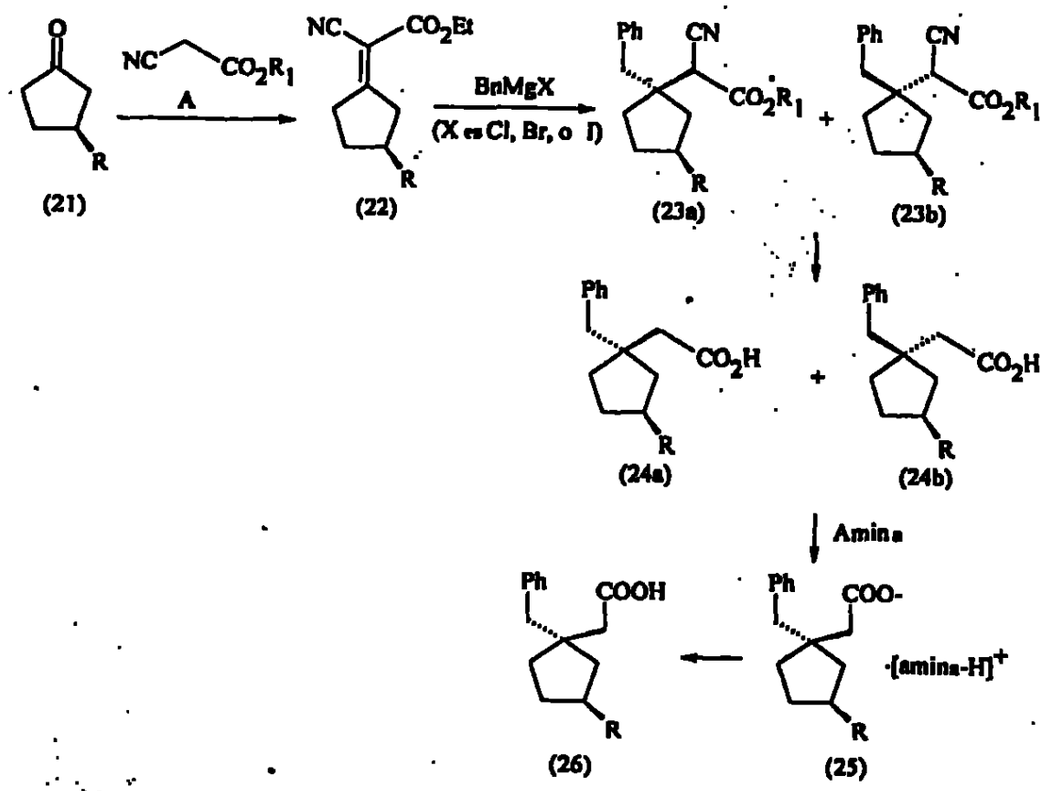
e) convertir el producto del Paso d) en un ácido carboxílico



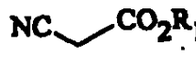
de la fórmula (26) .

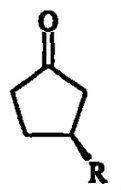
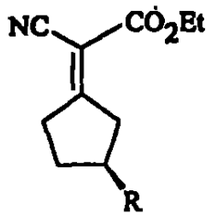
Este proceso se describe en el Esquema 8.

Esquema 8



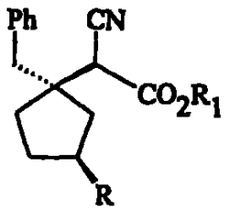
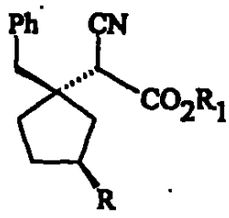
Es preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (26) en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, y bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la

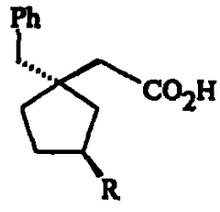
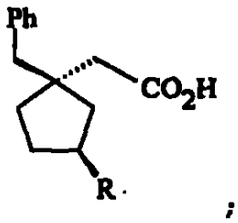
fórmula (21)  , un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de terc-butilmetilo, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, éter etílico, acetato de etilo, hexanos, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etanol, terc-butanol, tolueno, benceno, xilenos, y n-heptano, ácido acético y un catalizador de la reacción de Konoevenagel seleccionado de β-alanina, acetato de amonio, y piperidina, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua seleccionado de destilación azeotrópica, tamices moleculares activados, sulfato de magnesio anhidro, carbonato de cesio anhidro, ortofórmato de trimetilo y ortoformato de trietilo, para producir el alqueno de la fórmula (22)  ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, hexanos, n-heptano, tolueno, éter dietílico y éter de terc-

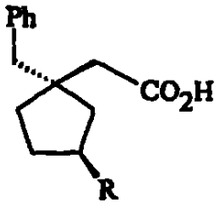
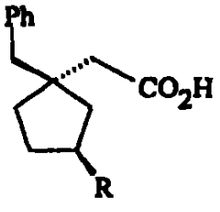
butil metilo para producir los productos de adición de las

fórmulas (23a)  y (23b)  ;

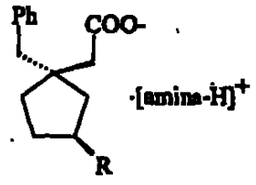
c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, e hidróxido de cesio, en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metioxietilo, 1,4-dioxano, y dietilenglicol, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las

fórmulas (24a)  y (24b)  ; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos seleccionada de HCl a 6-12 M, H_2SO_4 a 12 M, 10%-48% p/p de ácido bromhídrico y HBr en ácido acético acuoso, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a)

 y (24b)  ;

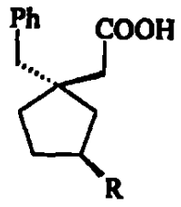
d) poner en contacto a los productos del Paso c) precedente, con una amina seleccionada de (S)-α-metil-bencilamina, (R)-α-metil-bencilamina, (R)-(+)-1-(naftil)etilamina, (S)-(+)-1-(naftil)etilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, morfolina, N-metilforfolina, piperidina, N-metilpiperidina, y piridina en un solvente seleccionado de N,N-dimetilformamida, cloroformo, hexanos, acetona, etanol, metanol, iso-propanol, éter dietílico, diclorometano, benceno, tolueno, n-pentano, n-hexano, n-heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, éter de terc-butil metilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y recristalizar la sal así formada para producir el



diastereómero enriquecido de la fórmula (25) como la sal de amina; y

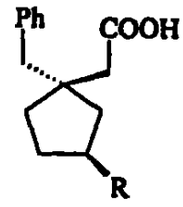
e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido acético acuoso, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético y agua, y agitar

para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26)



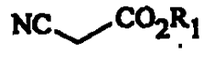
; o

dividir el producto del paso d) entre una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y un solvente seleccionado de cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, éter etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno y éter de terc-butil metilo, y secar y evaporar la capa orgánica para producir el

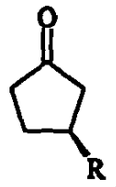


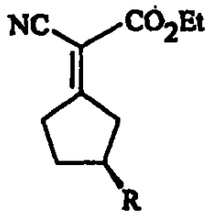
ácido carboxílico de la fórmula (26) .

Es más preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (26) en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A) 

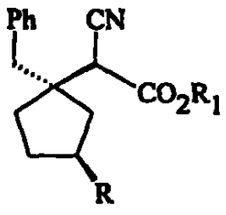
, en donde R_1 es etilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de

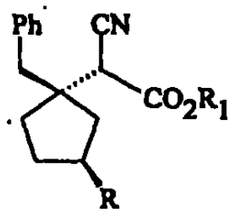
la fórmula (21)  , tolueno, ácido acético y un catalizador de la reacción de Konoevenagel que es acetato de amonio, y calentar mezcla a reflujo sobre una trampa de Dean-Stark, para producir el alqueno de la fórmula (22)



;

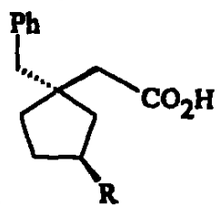
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco de -100°C a -20°C, para producir los productos de adición de las fórmulas

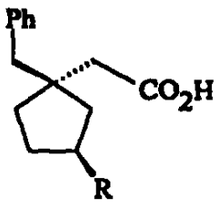
(23a) 

y (23b) 

;

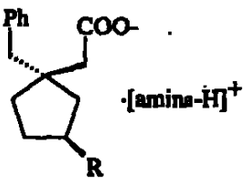
c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol, y calentar de 100°C a 200°C, y luego acidificar para producir los productos de

hidrólisis de las fórmulas (24a)  y (24b)



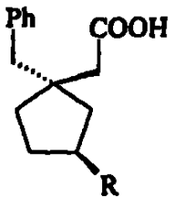
;

d) poner en contacto a los productos del Paso c) precedente, con (S)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada desde acetato de etilo, para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (25)



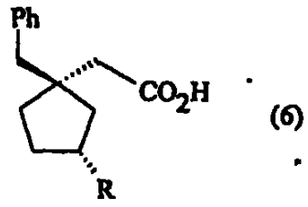
como la sal de (R)-α-metil-bencilamina; y

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



(26)

Además, la invención proporciona un intermedio clave de la fórmula (6)



(6)

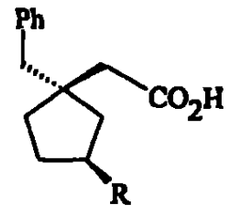
en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él.

Es preferido un compuesto de la fórmula (6) y sales farmacéuticamente aceptables de él, en donde R es alquilo de C_1-C_{10}.

Es más preferido un compuesto de la fórmula (6) y sales farmacéuticamente aceptables de él, en donde R se selecciona de metilo, etilo y n-propilo.

Es aún más preferido un compuesto de la fórmula (6) denominado ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclpentil)-acético.

Además la invención proporciona un intermedio clave de la fórmula (26)



(26)

en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él.

Es preferido un compuesto de la fórmula (26) y sales farmacéuticamente aceptables de él, en donde R es alquilo de C_1-C_{10}.

Es más preferido un compuesto de la fórmula (26) y sales farmacéuticamente aceptables de él, en donde R se selecciona de metilo, etilo y n-propilo.

Es aún más preferido un compuesto de la fórmula (26) denominado ácido ((1R,3S)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético.

Además, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde R es lo definido anteriormente, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula I descriptos anteriormente.

Es preferido un compuesto de la Fórmula I, en donde R es alquilo de C_1-C_{10}, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula I descriptos anteriormente.

Es más preferido un compuesto de la Fórmula I, en donde R se selecciona de metilo, etilo, y n-propilo, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula i descriptos anteriormente.

Es aún más preferido un compuesto de la Fórmula I, seleccionado de:

Ácido ((1R,3S)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético; y

Clorhidrato del ácido ((1R,3S)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético,

preparados de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula I descriptos anteriormente.

Además, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula II, en donde R es lo definido anteriormente, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula II descriptos anteriormente.

Es preferido un compuesto de la Fórmula II, en donde R es alquilo de C_1-C_{10}, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula II descriptos anteriormente.

Es más preferido un compuesto de la Fórmula II, en donde R se selecciona de metilo, etilo, y n-propilo, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula II descriptos anteriormente.

Es aún más preferido un compuesto de la Fórmula II seleccionado de:
Ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético; y
Clorhidrato del ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético,
preparados de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula II descriptos anteriormente.

Además, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula III, en donde R es lo definido anteriormente, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula III descriptos anteriormente.

Además, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula IV, en donde R es lo definido anteriormente, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV descriptos anteriormente.

Además, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (6), en donde R es lo definido anteriormente, de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula (6) descriptos anteriormente.

Es preferido un compuesto de la fórmula (6), en donde R es alquilo de C_1-C_{10}, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula (6) descriptos anteriormente.

Es más preferido un compuesto de la fórmula (6), en donde R se selecciona de metilo, etilo, y n-propilo, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos de preparación de un compuesto de la fórmula (6) descriptos anteriormente.

Es aún más preferido un compuesto de la fórmula (6) denominado ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula (6) descriptos anteriormente.

Además, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (26), en donde R es lo definido anteriormente, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula (26) descriptos anteriormente.

Es preferido un compuesto de la fórmula (26), en donde R es alquilo de C_1-C_{10}, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula (26) descriptos anteriormente.

Es más preferido un compuesto de la fórmula (26), en donde R se selecciona de metilo, etilo, y n-propilo, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula (26) descriptos anteriormente.

Es aún más preferido un compuesto de la fórmula (26) denominado ácido ((1R,3S)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético, preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos para la preparación de un compuesto de la fórmula (26) descriptos anteriormente.

Además, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I seleccionado de:

ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético;

clorhidrato del ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético;

ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-etil-ciclopentil)-acético;

clorhidrato del ácido ((1R;3R)-1-aminometil-3-etil-ciclopentil)-acético;

ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-propil-ciclopentil)-acético; y

clorhidrato del ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-propil-ciclopentil)-acético.

Además, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula II seleccionado de:

ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético;

clorhidrato del ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético;

ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-etil-ciclopentil)-acético;

clorhidrato del ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-etil-ciclopentil)-acético;

ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-propil-ciclopentil)-acético; y

clorhidrato del ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-propil-ciclopentil)-acético.

Además, la invención proporciona compuestos seleccionados de:

etil éster del ácido E-ciano((R)-3-metil-ciclopentilideno)-acético;

etil éster del ácido Z-ciano-((R)-3-metil-ciclopentilideno)-acético;

étil éster del ácido (R)-((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético;

etil éster del ácido (S)-((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético;

etil éster del ácido (R)-((1R,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético;

etil éster del ácido (S)-((1R,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético;

((1S,3R)-1-Isocianatometil-3-metil-ciclopentilmetil)-benceno;

metil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentilmetil)-carbámico;

ácido [(1S,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético;

metil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético;

ácido (1S,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil)-acético;

metil éster del ácido ((1R,3S)-1-isocianatometil-3-metil-ciclopentil)-acético;

metil éster del ácido [(1R,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético;

terc-butil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético;

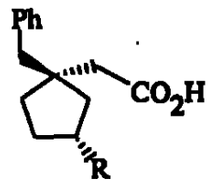
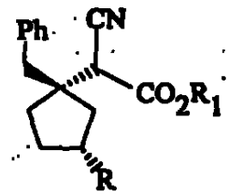
terc-butil éster del ácido [(1S,3R)-1-carboximetil-3-metil-ciclopentil]-acético;

terc-butil éster del ácido [(1S,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil]-acético;

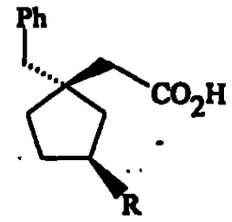
ácido ((1R,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil)-acético;

metil éster del ácido ((1S,3R)-1-isocianatometil-3-metil-ciclopentil)-acético; y

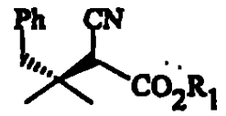
metil éster del ácido [(1S,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético.

Es más preferido un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (4a)  en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, que comprende, hidrolizar un compuesto de la fórmula (3a)  , en donde R_1 es H, alquilo o bencilo.

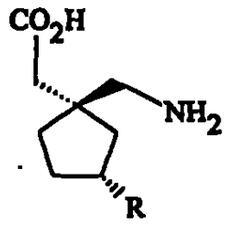
Es más preferido un proceso para la preparación de un



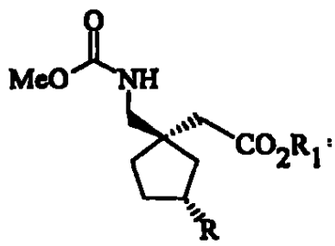
compuesto de la fórmula (24a) , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, que comprende,

hidrolizar un compuesto de la fórmula (23a)  , en donde R_1 es H, alquilo o bencilo.

Es más preferido un proceso para la preparación de un

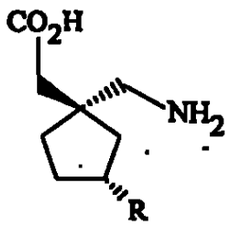


compuesto de la Fórmula I , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y una sal farmacéuticamente aceptable de él, que comprende, hidrolizar un compuesto de la

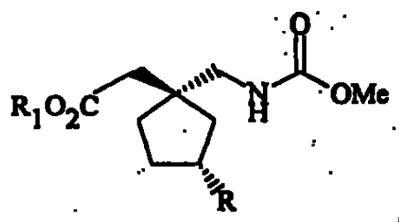


fórmula (41) , en donde R_1 es H, alquilo o bencilo, y poner en contacto, si desea, al producto con un ácido o una base.

Es más preferido un proceso para la preparación de un

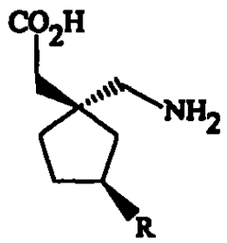


compuesto de la Fórmula II , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y una sal farmacéuticamente aceptable de él, que comprende, hidrolizar

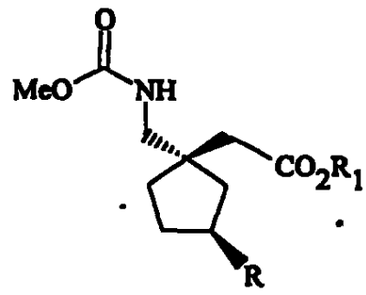


un compuesto de la fórmula (42) , en donde R_1 es H, alquilo, o bencilo, y poner en contacto, si se desea, al producto con un ácido o una base.

Es más preferido un proceso para la preparación de un

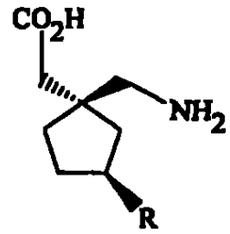


compuesto de la Fórmula III , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y una sal farmacéuticamente aceptable de él, que comprende, hidrolizar

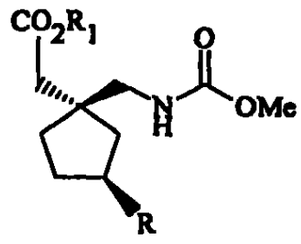


un compuesto de la fórmula (43) , en donde R_1 es H, alquilo, o bencilo, y poner en contacto, si se desea, al producto con un ácido o una base.

Es más preferido un proceso para la preparación de un



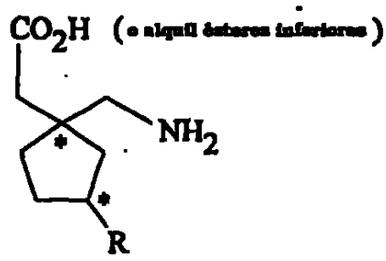
compuesto de la Fórmula IV , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende, hidrolizar un compuesto de la



fórmula (45) , en donde R_1 es H, alquilo, o bencilo, y poner en contacto, si se desea, al producto con un ácido o una base.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención es un proceso importante, ya que permite la síntesis de isómeros únicos; es una vía hacia los anillos de 5 miembros 3-sustituidos estereoespecíficos de la fórmula



Una característica clave de la invención es la preparación estereoselectiva de un compuesto de la fórmula (6) mediante la cristalización fraccionaria selectiva de una sal de la fórmula (5) desde una mezcla de compuestos de las fórmulas (4a) y (4b), y la conversión de una sal de la fórmula (5) en un compuesto de la fórmula (6). Otra característica de la invención es la conversión de un compuesto de la fórmula (2) en una mezcla de compuestos de las fórmulas (3a) y (3b) en donde el rendimiento de un compuesto de la fórmula (3a) sobre un diastereómero de la fórmula (3b) puede ser mejorado optimizando ciertos parámetros de reacción tales como, por ejemplo, la temperatura. La reacción de un compuesto de la fórmula (2) a una temperatura relativamente baja generalmente proporciona un rendimiento relativamente más alto de un compuesto de la fórmula (3a) sobre la (3b) que cuando la reacción se realiza a una temperatura más alta. La invención

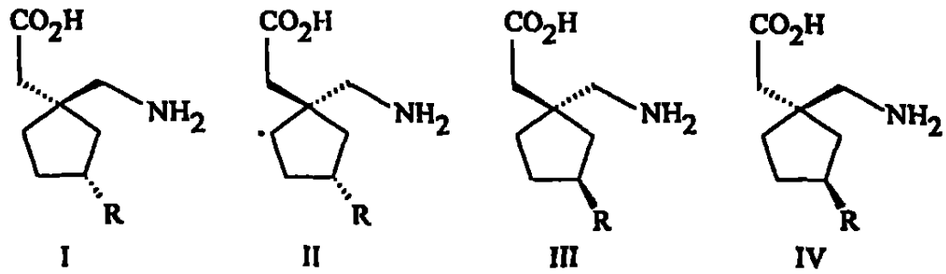
también proporciona la traducción de la estereoquímica de los dos carbonos quirales del anillo de ciclopentano del enantiómero puro resultante de la fórmula (6) a compuestos enantioméricamente puros de las Fórmulas I o II con escasa o ninguna racemización.

Otra característica clave de la invención es la preparación esteroselectiva de un compuesto de la fórmula (26) mediante la cristalización fraccionaria selectiva de la sal de la fórmula (25) desde una mezcla de los compuestos de las fórmulas (24a) y (24b) y la conversión de una sal de la fórmula (25) en un compuesto de la fórmula (26). Otra característica de la invención es la conversión de un compuesto de la fórmula (22) en una mezcla de compuestos de las fórmulas (23a) y (23b) en donde el rendimiento de un compuesto de la fórmula (23a) sobre un diastereómero de la fórmula (23b) puede ser mejorado optimizando ciertos parámetros tales como, por ejemplo, la temperatura. La reacción de un compuesto de la fórmula (22) a una temperatura relativamente baja generalmente proporciona un rendimiento relativamente alto de un compuesto de la fórmula (23a) sobre la (23b) que cuando la reacción se realiza a una temperatura más alta. La invención también proporciona la traducción de la estereoquímica de los dos carbonos quirales del anillo de ciclopentano del enantiómero puro resultante de

la fórmula (26) a los compuestos enantioméricamente puros de las Fórmulas III o IV con escasa o ninguna racemización.

Los productos finales son útiles como agentes en el tratamiento de la epilepsia, los ataques de desvanecimiento, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, la depresión, la ansiedad, el pánico, el dolor, los trastornos neuropatológicos, los trastornos gastrointestinales tales como el síndrome de intestinos irritables (IBS), la inflamación especialmente la artritis, los trastornos del sueño, el síndrome premenstrual y los calores.

Los siguientes procedimientos experimentales proporcionan una vía novedosa para ser usada para sintetizar estereoselectivamente los análogos de la gabapentina, basados en ciclopentilo 3-sustituido y las sales farmacéuticamente aceptables de ellos. Estas vías dan acceso a estereoisómeros puros de las Fórmulas I, II, III y IV



en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}.

Los Ejemplos 1 y 3 siguientes muestran cada uno una síntesis de un compuesto de la Fórmula II en donde R es metilo.

El Ejemplo 2 siguiente muestra una síntesis de un compuesto de la Fórmula I en donde R es metilo.

Se entiende que los compuestos de las Fórmulas I, II, III o IV o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, producidos mediante una reacción de hidrólisis tal como, por ejemplo, el paso j) en el proceso precedente para la preparación de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de él, o el proceso descripto anteriormente en donde un compuesto de la fórmula (41) es hidrolizado, puede formarse como una sal de ácido o de base de él, cuya sal puede optativamente ser convertida en una forma de aminoácido libre o una sal farmacéuticamente aceptable de él mediante los métodos conocidos por un experto en los artes farmacéutico o químico.

Los siguientes términos se definen como se usan en la presente invención.

Como se usa en la presente invención, el término "alquilo de C_1-C_{10}" significa un grupo o radical de alquilo recto o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos de alquilo de C_1-C_{10} incluyen metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 4-metil-1-pentilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, 5-metil-1-hexilo, 1-octilo, 2-octilo, 3-octilo, 4-octilo, 6-metil-1-heptilo, 5,5-dimetilhexilo, 1-nonilo, 2-nonilo, 1-decilo, y 2 decilo.

El término "cicloalquilo de C_3-C_{10}" significa un grupo o radical de alquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos de un cicloalquilo de C_3-C_{10} incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo.

El término "esteroisómero" significa cualquiera de un grupo de isómeros en los cuales átomos idénticos están unidos en el mismo orden pero difieren en su disposición espacial.

El término "hidrólisis" significa una reacción catalizada por un ácido o una base de un sustrato con agua tal como, por ejemplo, la reacción de un sustrato con NaOH, KOH, LiOH, CsOH,

H_2SO_4, HCl, HBr, CF_3CO_2H, CF_3SO_3H, H_3PO_4, HI, H_2O, o HF, en solventes tales como, por ejemplo, H_2O, alcoholes, acetona, DMSO, DMF, dioxano o glimo. Cuando se usan LiOH, NaOH, KOH o CsOH, el solvente puede ser anhidro. Cuando se usan Na_2CO_3, K_2CO_3, H_2SO_4, HCl, HBr, CF_3CO_2H, CF_3SO_3H, H_3PO_4, HI, HF, y similares, el solvente usado no es anhidro.

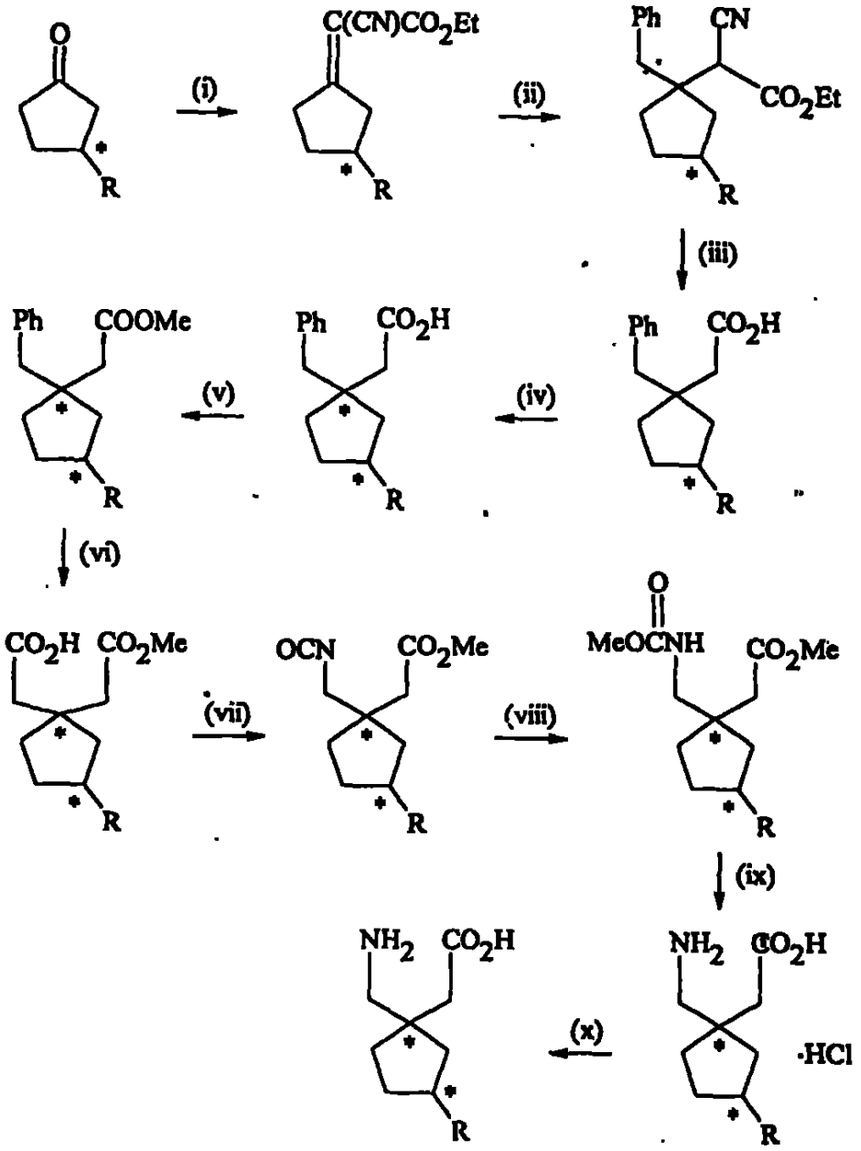
*	El símbolo de asterisco señala un átomo de carbono quiral enriquecido enantioméricamente
AcOH	Ácido acético
Hidróxido de álcali	LiOH, NaOH, KOH, o CsOH
NH_4OAc	Acetato de amonio
BnMgCl o $PhCH_2MgCl$	Cloruro de bencilmagnesio
t-BuOH o alcohol terc-butílico	1,1-Dimetiletanol
t-Butilo	1,1-Dimetiletilo
CH_2Cl_2	Diclorometano
CCl_4	Tetracloruro de carbono
$CDCl_3$	Deuterocloroformo
$(CH_3)_3SiCHN_2$	Trimetilsililldiazometano
CN	Unión triple de carbono-nitrógeno (nitrilo)
$(COCl)_2$	Cloruro de oxalilo
CsOH	Hidróxido de cesio

de	Exceso diastereomérico
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DMSO-d_6	Sulfóxido de dimetilo deuterado
ee	Exceso enantiomérico
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
Et_3N	Trietilamina
HCl	Cloruro de hidrógeno
HCl (aq)	Ácido clorhídrico
6N HCl	Ácido clorhídrico 6 normal
HCl (g)	Cloruro de hidrógeno (gaseoso)
^{1}H-NMR	Espectroscopía de resonancia magnética protónica (nuclear)
IR	Espectroscopía infrarroja
J	Constante de acoplamiento en Hz
KOH	Hidróxido de potasio
LCMS	Cromatografía líquida-Espectrometría de masa
LIOH	Hidróxido de litio

Me	Metilo
MeO	Metoxi
MeCN	Acetonitrilo
MeI	Yodometano
MeOH	Metanol
$MgSO_4$	Sulfato de magnesio
$MS(ES^+)$	Espectrometría de masa de electroaspersión de iones positivos
$MS(ES^-)$	Espectrometría de masa de electroaspersión de iones negativos
$MS(CI^+)$	Espectrometría de masa de ionización química de iones positivos
$MS(CI^-)$	Espectrometría de masa de ionización química de iones negativos
m/z	Carga de masa por unidad
$NCCH_2CO_2Et$	Cianoacetato de etilo
$NaIO_4$	Peryodato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
ODS	Gel de silice con funcionlidad de octadecilo

Ph	Fenilo
$(i\text{-}Pr)_2NEt$	Diisopropiletilamina
R_f	Valor de R_f
$RuCl_3$	Cloruro de rutenio(III)
$SOCl_2$	Cloruro de tionilo
TFA o CF_3CO_2H	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Via General A



Reactivos y Condiciones:

(i) $NCCH_2CO_2Et$, catalizador (ej., NH_4Oac, ACOH);

(ii) BnMgCl;

(iii) hidrólisis usando, por ejemplo, hidróxido de álcali (ej., KOH);

(iv) a) resolución usando un agente de resolución (ej., (R)- o (S)-α-metilbencilamina);

b) conversión del estereoisómero enriquecido en el ácido libre usando, por ejemplo, ácido clorhídrico;

(v) esterificación usando, por ejemplo, MeI y DBU;

(vi) oxidación, usando, por ejemplo, $RuCl_3$ y $NaIO_4$;

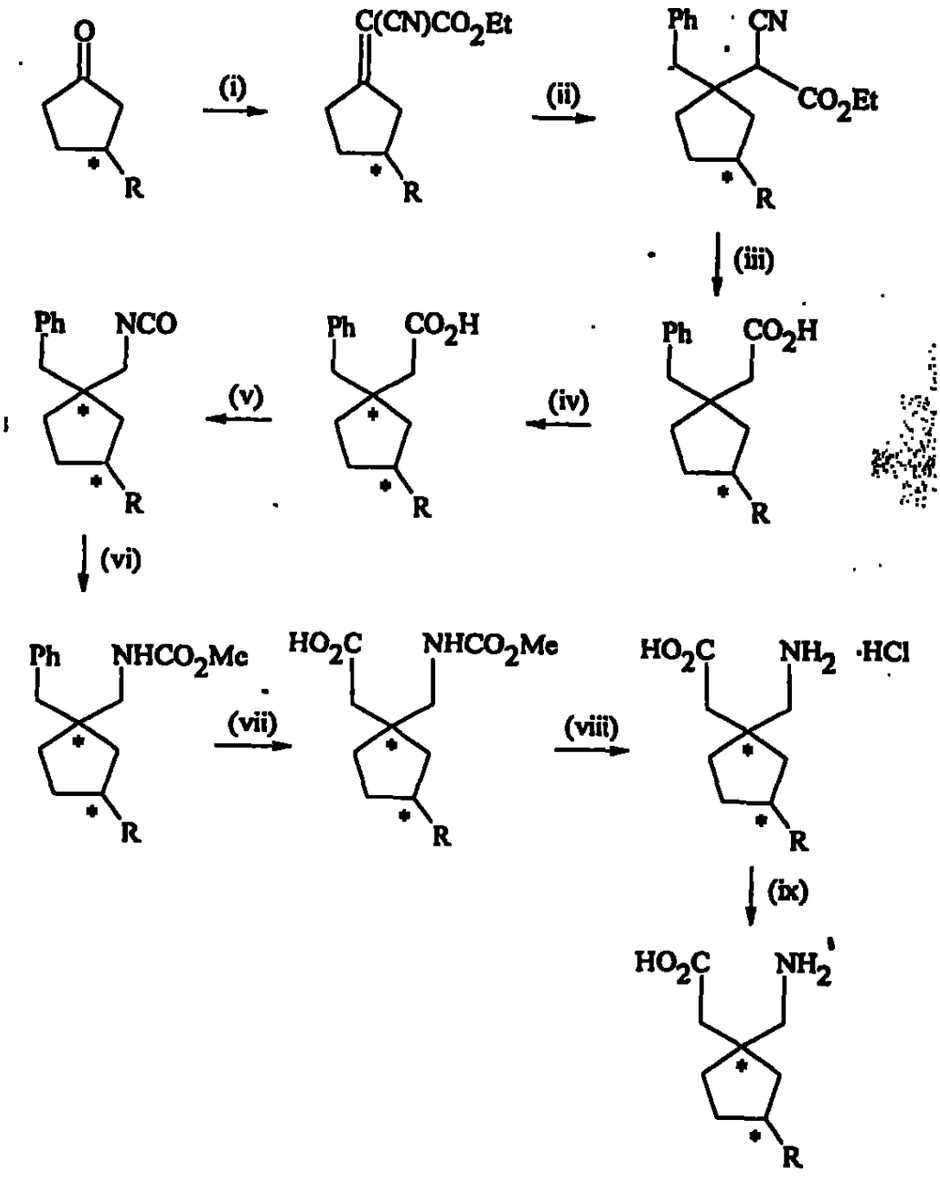
(vii) $(PhO)_2P(O)N_3$ y una base (ej., Et_3N);

(viii) MeOH;

(ix) hidrólisis usando HCl (aq);

(x) conversión en el aminóacido libre usando, por ejemplo, H_2O e hidróxido de álcali (ej., NaOH).

Vía General B



Reactivos y Condiciones:

(i) $NCCH_2CO_2Et$, catalizador (ej., NH_4Oac, ACOH);

(ii) BnMgCl;

(iii) hidrólisis usando, por ejemplo, hidróxido de álcali (ej., KOH);

(iv) a) resolución usando un agente de resolución (ej., (R)- o (S)-α-metilbencilamina);

b) conversión del estereoisómero enriquecido en el ácido libre usando, por ejemplo, ácido clorhídrico;

(v) $(PhO)_2P(O)N_3$ y una base (ej., Et_3N);

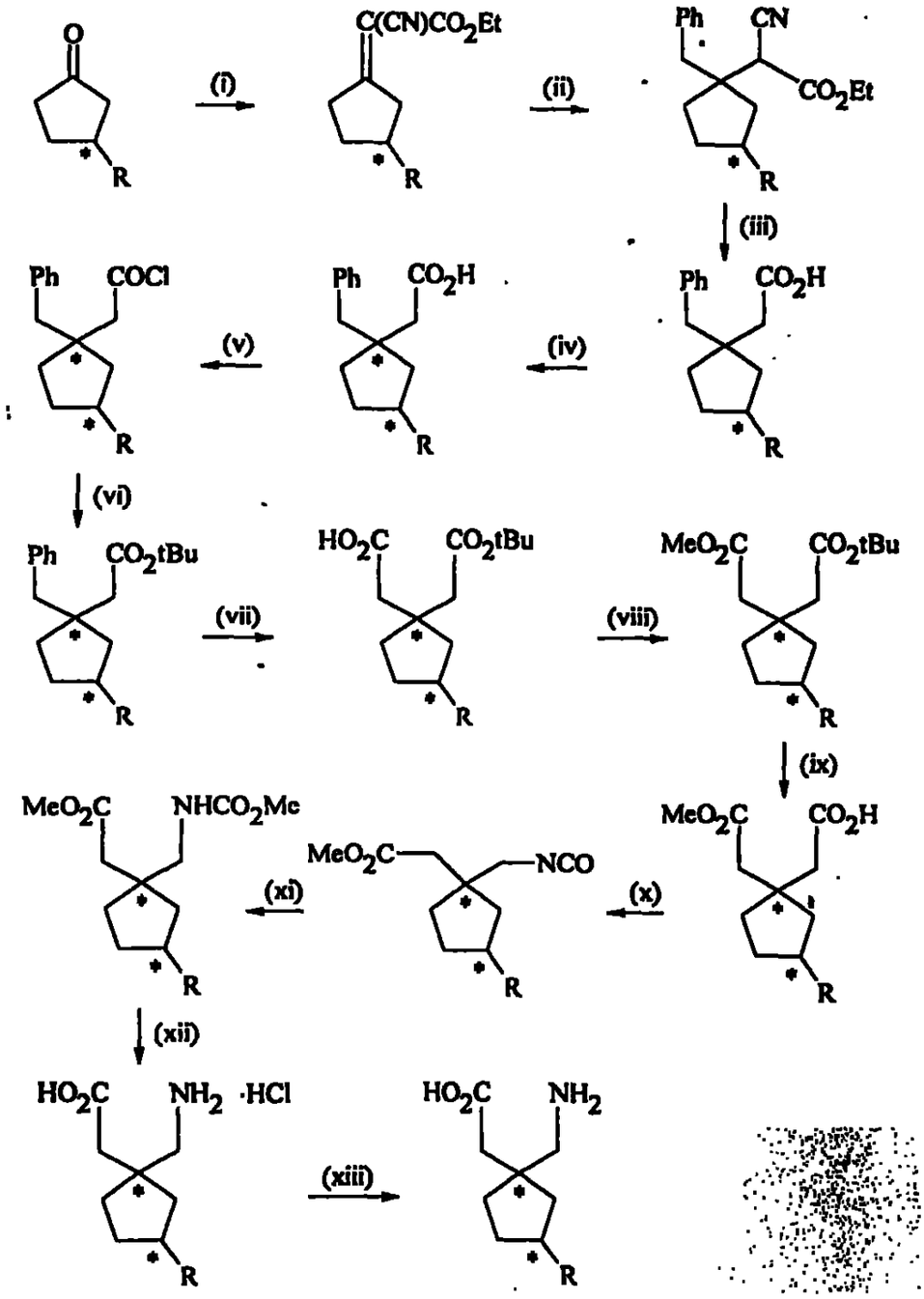
(vi) MeOH;

(vii) oxidación usando, por ejemplo, $RuCl_3$ y $NaIO_4$;

(viii) hidrólisis usando HCl (aq);

(ix) conversión en el aminóacido libre usando, por ejemplo, H_2O e hidróxido de álcali (ej., NaOH).

Via General C



Reactivos y Condiciones:

(i) $NCCH_2CO_2Et$, catalizador (ej., NH_4Oac, ACOH);

(ii) BnMgCl;

(iii) hidrólisis usando, por ejemplo, hidróxido de álcali (ej., KOH);

(iv) a) resolución usando un agente de resolución (ej., (R)- o (S)-α-metilbencilamina);

b) conversión del estereoisómero enriquecido en el ácido libre usando, por ejemplo, ácido clorhídrico;

(v) cloración usando, por ejemplo, $(COCl)_2$ o $SOCl_2$;

(vi) tBuOH y base (ej., Et_3N);

(vii) oxidación, usando, por ejemplo, $RuCl_3$ y $NaIO_4$;

(viii) esterificación usando, por ejemplo, $(CH_3)_3SiCHN_2$ y MeOH;

(ix) desalquilación usando, por ejemplo, CF_3CO_2H;

(x) $(PhO)_2P(O)N_3$ y una base (ej., Et_3N);

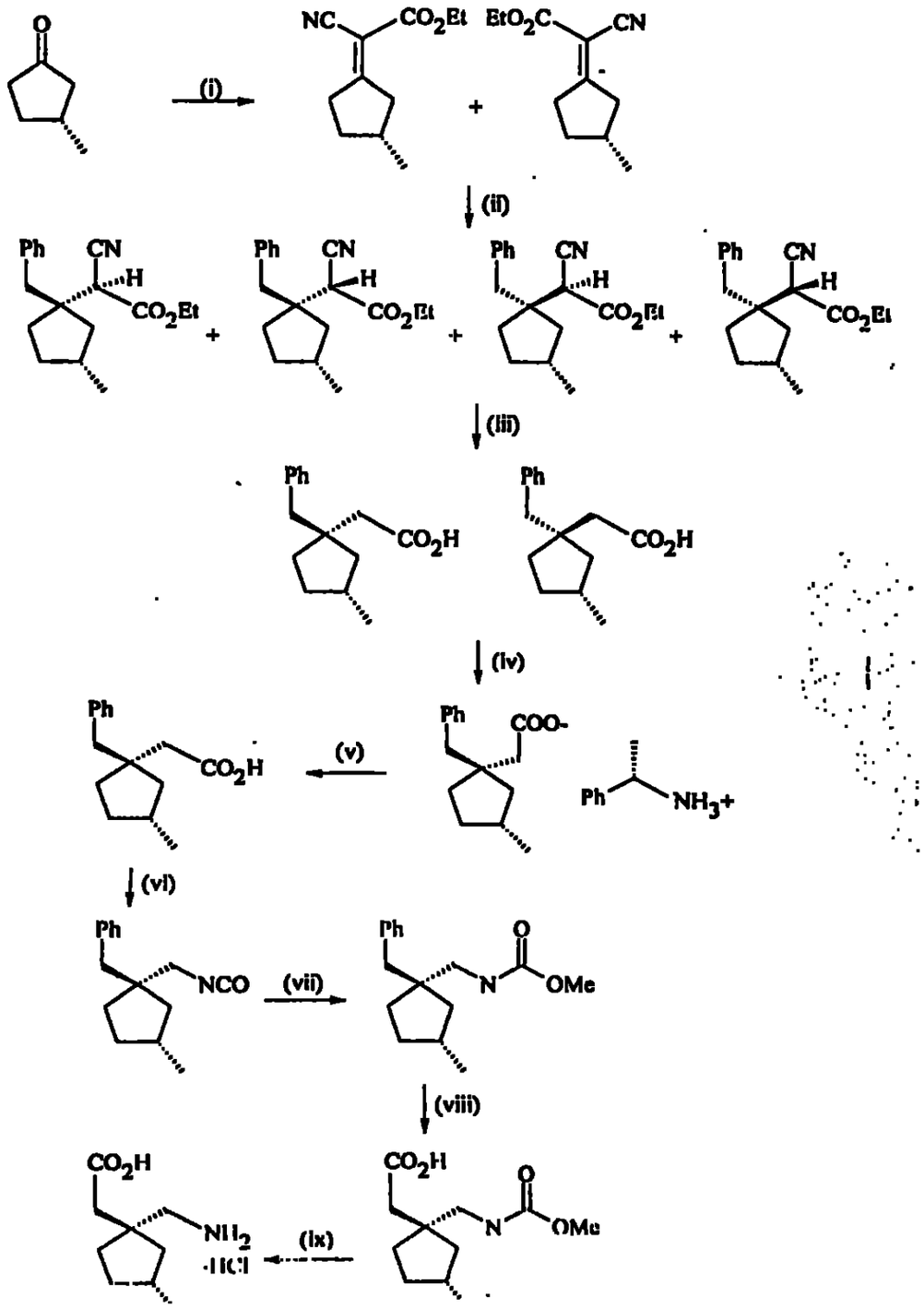
(xi) MeOH;

(xii) hidrólisis usando HCl (aq);

(xiii) conversión en el aminóacido libre usando, por ejemplo, H_2O e hidróxido de álcali (ej., NaOH).

161

EJEMPLO I



(i) $NCCH_2CO_2Et$, NH_4Oac, AcOH, tolueno, reflujo;

(ii) $PhCH_2MgCl$, THF, -78°C;

(iii) KOH, etilenglicol, 160°C;

(iv) (S)-(-)-α-metil bencilamina, EtOAc, 0°C;

(v) HCl (aq);

(vi) $(PhO)_2P(O)N_3$, Et_3N, tolueno, reflujo;

(vii) MeOH, tolueno reflujo;

(viii) $RuCl_3$, $NaIO_4$, MeCN, H_2O;

(ix) 6N HCl, 1,4-dioxano

Etil éster del ácido (E y Z)-Ciano-((R)-3-metil-ciclopentilideno)-acético

(R)-(+)-3-Metilciclopentanona (5 g, 51,0 mmol), cianoacetato de etilo (5,42 ml, 51,0 mmol), acetato de amonio (0,4 g, 5,1 mmol) y ácido acético glacial (0,58 ml, 10,2 mmol) fueron refluidos en tolueno (30 ml) usando una trampa de Dean-Stark. Pasadas 6 horas, se dejó enfriar la mezcla y se la diluyó con acetato de etilo (100 ml), se la lavó con agua (3 x 80 ml), solución salina, y se la secó ($MgSO_4$). El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (gel de sílice, heptano/acetato de etilo, 9:1) para dar 8,07 g (90%) de una mezcla de 1:1 de etil éster del açido (E y Z)-ciano((R)-3-metil-ciclopentilideno)-acético;

R_f(heptano-acetato de etilo, 9:1) 0,28;

IR película delgada (cm^{-1}) 2225 (CN), 1724 (C=O), 1617 (C=C);
^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 4,27 (2H, q, J7,2, CO_2CH_2Me), 4,26 (2H, q, J 7,2, CO_2CH_2Me), 3,35 (1H, dt, J 7,1, 1,6), 3,30 (1H, dt, J 7,1, 1,6), 3,23 (1H, ddd, J 8,1, 3,5, 1,7), 3,18 (1H, ddd, J 8,1, 3,4, 1,7), 3,05-2,67 (4H, m), 2,50-2,32 (2H, m), 2,29-1,96 (4H, m), 1,50-1,35 (2H, m), 1,34 (3H, t, J 7,2, CO_2CH_2Me), 1,33 (3H, t, J 7,1, CO_2CH_2Me), 1,10 (3H, d, J 6,6, Me), 1,08 (3H, d, J, 6,6, Me);
MS(ES^-): m/z 192 (M-H, 100%).

Etil éster del ácido (R y S)-((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético y Etil éster del ácido (R y S)-((1R,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético

Una mezcla de etil éster del ácido (E y Z)-ciano-((R)-3-metil-ciclopentilideno)-acético (4,13 g, 21,4 mmol) en THF (30 ml) se agregó durante 1 hora a una solución en agitación de cloruro de bencilmagnesio (27,7 ml de una solución a 1 M en éter, 27,7 mmol) en THF (50 ml) a -78°C bajo argón. Después de agitar durante 1 hora más, la mezcla se enfrió agregando una solución de cloruro de amonio saturado (15 ml). Se dejó calentar la mezcla a la temperatura ambiente, se la diluyó con éter (30 ml) y se agregó ácido clorhídrico diluido (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con éter (2 x 40 ml). Las capas de éter combinadas se lavaron

con solución salina, se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (gel de sílice, heptano-acetato de etilo, 95:5) para dar 5,8 g (100%) de una mezcla 7:7:3:3 de etil éster del ácido (R y S)-((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético y etil éster del ácido (R y S)-((1R,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético diastereoméricos;

R_f(heptano-acetato de etilo, 9:1) 0,32;

IR película delgada (cm^{-1}) 2246 (CN), 1746 (C=O), 1603 (C=C);

MS(ES^-): m/z 284 (M-H, 100%).

Ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético y Ácido ((1R,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético

La mezcla de etil éster del ácido (R y S)-((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético y etil éster del ácido (R y S)-((1R,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético (1 g, 3,5 mmol) e hidróxido de potasio (1,2 g, 21,4 mmol) se calentó a 160°C en etilenglicol (5 ml) durante 16 horas. Después de ese tiempo, se dejó que la mezcla se enfriara y se agregó ácido clorhídrico diluido con cuidado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue sometido a cromatografía (gel de sílice, heptano/acetato de

etilo, 98:2) para dar 0,65 g (80%) de una mezcla de 7:3 de ácido ((1S,3R)-1-encil-3-metil-ciclopentil)-acético y ácido ((1R,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético como un aceite;

R_f(heptano-acetato de etilo, 98:2) 0,36;

IR película delgada (cm^{-1}) 1702 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) isómero mayor ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético: δ 7,31-7,21 (5H, m, Ph), 2,82 1H, d, J 13,4, $CH_AH_BCO_2H$), 2,76 (1H, d, J 13,4, $CH_AH_BCO_2H$), 2,33 (2H, br s, CH_2Ph), 2,19-1,66 (m), 1,62-1,52 (m), 1,11 (1H, dd, J 13,0, 9,9), 1,01 (3H, d, J 6,6, Me), isómero menor ácido ((1R,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético: δ 7,31-7,21 13,4, $CH_AH_BCO_2H$), 2,28 (2H, br s, CH_2Ph), 2,19-1,66 (m), 1,62-1,52 (m), 1,30-1,17 (m), 1,00 (3H, d, J 6,6, Me);

MS(CI^-): m/z 231 (M-H, 100%).

Ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético

Se agregó (s)-(-)-α-Metil bencilamina (8,8 g, 72,7 mmol) a una solución en agitación de la mezcla diastereomérica de ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético y áicdo ((1R,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético (169 g, 72,7 mmol) disuelta en la cantidad mínima de acetato de etilo. La mezcla fue colocada en el congelador y dejada allí durante 1 hora. Pasado ese tiempo, la sal del ácido se había

cristalizado y fue filtrada. La sal se recristalizó varias veces desde acetato de etilo (al 95% de). La sal se recogió en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico diluido, solución salina y se secó ($MgSO_4$). El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 6,8 g (40%) del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético; LCMS (Prodigy® (Phenomenex, Ltd.) ODS 3,50 mm x 4,6 mm de columna de id, 5%-50% de acetonitrilo/agua) Tiempo de retención = 2,01 minuto, 98% de pureza.

<u>((1S,3R)-1-Isocianatometil-3-metil-ciclopentilmetil)-benceno</u>

Difenilfosforil azida (4,48 g, 16 mmol), trietilamina (1,69 g, 16,8 mmol), y ácido ((1S3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético (3,74 g, 16 mmol) se refluyeron en tolueno (40 ml) durante 17 horas. Se dejó enfriar la mezcla y luego se la recogió en acetato de etilo (150 ml), se la lavó con carbonato de hidrógeno de sodio acuosos saturado (200 ml), solución salina (150 ml) y se la secó ($MgSO_4$). El solvente se removió bajo presión reducida para dar 3,69 g (100%) de ((1S,3R)-1-isocianatometil-3-metil-ciclopentil)-benceno, que se usó sin otra purificación.

R_f (heptano-acetato de etilo, 8:2) 0,36

IR película delgada (cm^{-1}) 2262 (CN).

Metil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentilmetil)-carbámico

((1S,3R)-1-Isocianatometil-3-metil-ciclopentilmetil)-benceno (3,69 g, 16 mmol) se refluyó en metanol (10 ml) y tolueno (20 ml) durante 16 horas y luego se lo dejó enfriar a la temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, heptano-acetato de etilo 9:1) para dar 2,66 g (63%) del metil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentilmetil)-carbámico.

R_f(heptano-acetato de etilo, 8:2) 0,28;

IR película delgada (cm^{-1}) 1709 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,32-7,16 (5H, m, Ph), 4,60 (1H, bs, NH), 3,68 (3H, s, OMe), 3,18-3,00 (2H, m, CH_2NH), 2,62-2,60 (2H, s, CH_2Ph), 0,99 (3H, d, J 6,8, Me), 2,05-1,92, 1,87-1,72, 1,60-1,40, 1,00-0,89 (7H, m);

MS(ES^+): m/z 262 (M+H, 90%), 302 ($M+CH_3CN+H$, 100%);

LCMS (Prodigy® ODS 3,50 mm x 4,6 mm de columna de id, 5%-50% de acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico)/agua (0,05% de ácido fórmico)) Tiempo de Retención = 2,11, 94% de.

ácido [(1S,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético

Metil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentilmetil)-carbámico (2,6 g, 9,9 mmol) peryodato de sodio (29,8 g, 140 mmol) se agitaron juntos en tetracloruro de carbono (30 ml), acetonitrilo (30 ml) y agua durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó cloruro de rutenio(III) (0,04 g, 0,2 mmol) a la mezcla de reacción. Se dejó calentar la reacción a la temperatura ambiente y se la agitó durante 20 horas. Se agregó éter dietílico (50 ml), y la mezcla se extrajo luego con carbonato de hidrógeno acuoso saturado (200 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico a 4N y se extrajo nuevamente con acetato de etilo (200 ml), se secó ($MgSO_4$), y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano a heptano:acetato de etilo 1:1) para dar 0,32 g (14%) de ácido [(1S,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético;

R_f(heptano-acetato de etilo, 8:2) 0,30;

IR película delgada (cm^{-1}) 3338 (NH), 1712 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 9,29 (1H, s, COOH), 5,17 (1H, bs, NH), 3,71 (3H, s, OMe), 3,30 (1H, dd, J 14,4, 7,1 $CH_AH_BNH_2$), 3,17 (1H, dd, J 14,4, 6,6, $CH_AH_BNH_2$), 2,37 (2H, s, CH_2COOH), 1,01 (3H, d, J 6,4, CHMe);

MS(ES^+): m/z 230 (M+H, 63%), 481 (M+Na, 100).

Clorhidrato del ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético

Ácido [(1S,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético (0,32 g, 1,4 mmol) se refluyó en una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y áicdo clorhídrico a 4 N (8 ml) durante 8 horas. Se dejó enfriar la mezcla, se la diluyó con agua (200 ml) y se la lavó con diclorometano (2 x 200 ml). La capa acuosa se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó desde acetato de etilo/metanol para dar 0,17 g (59%) de clorhidrato del ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético.

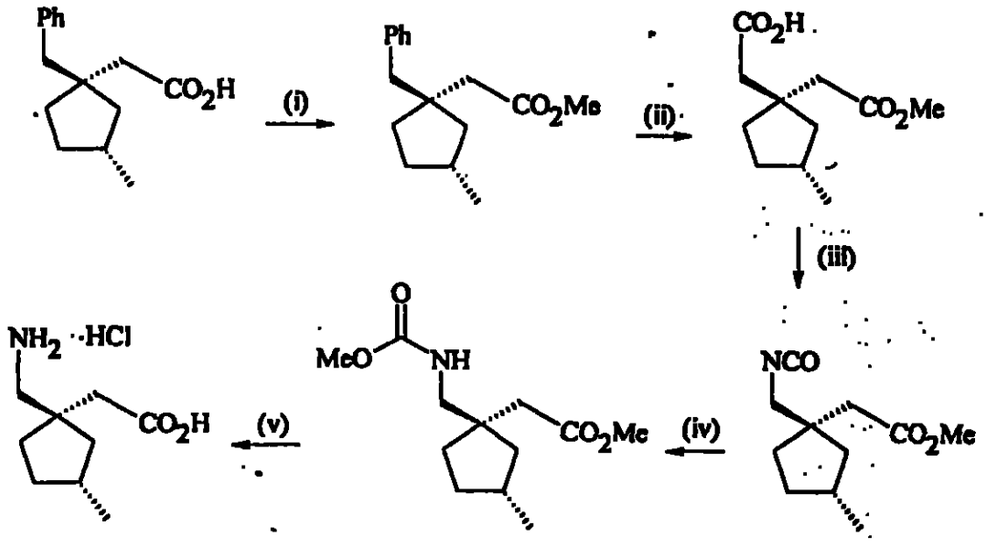
IR película delgada (cm^{-1}) 1710 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 2,96 (1H, d J 12,8, $CH_AH_BNH_2$), 2,90 (1H, d, J 12,8, $CH_AH_BNH_2$), 2,40 (2H, s, CH_2COOH), 2,04 (1H, m, CHMe), 1,81-1,61, 1,51-1,43, 1,21-1,11 (5H, m), 1,06 (1H, dd, J 12,8, 10,4), 0,97 (3H, d, J 6,35, Me).

MS(ES^+): m/z 173 (M+H, 100%), 196 (M+Na, 10%).

LCMS (Prodigy® ODS 3,50 mm x 4,60 mm de columna de id, 5% durante 2 minutos, 5%-50% durante 1,5 minutos de acetronitrilo (0,05% de ácido fórmico)/agua (0,05% de ácido fórmico)) Tiempo de Retención = 0,92, 94% de.

EJEMPLO 2



(i) $(CH_3)_3SiCHN_2$, MeOH, tolueno;

(ii) $RuCl_3$, $NaIO_4$, CCl_4, MeCN, H_2O;

(iii) $(PhO)_2P(O)N_3$, Et_3N, tolueno, reflujo;

(iv) MeOH, tolueno, reflujo;

(v) *6N* HCl, 1,4-dioxano.

Metil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético

Trimetilsilildiazometano (31,5 ml de una solución a 2M en hexanos, 63 mmol) se agregó gota a gota a una solución en agitación de ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético (10 g, 43 mmol) en tolueno (80 ml) y metanol (20 ml) a

0°C bajo argón, y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturado, ácido clorhídrico diluido, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se removió en vacío para dar 10,6 g (100%) de metil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético.

R_f(heptano-acetato de etilo, 9:1) 0,40;

IR película delgada (cm^{-1}) 1736 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,30-7,18 (5H, m, Ph), 3,69 (3H, s, OMe), 2,78 (1H, d, J 13,4, $CH_AH_BCO_2Me$), 2,72 (1H, d, J 13,4, $CH_AH_BCO_2Me$), 2,28 (2H, s, CH_2Ph), 2,16-1,50 (5H, m), 1,30-1,03 (2H, m), 1,00 (3H, d, J 6,6, Me).

Ácido ((1S,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil)-acético

Metil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético (10,5 g, 43 mmol) y periyodato de sodio (128,0 g, 598 mmol) se agitaron juntos en tetracloruro de carbono (120 ml), acetonitrilo (120 ml) y agua (210 ml) durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 10°C, y se agregó cloruro de rutenio(III) (0,177 g, 0,86 mmol) a la mezcla de la reacción. Se dejó calentar la reacción a la temperatura ambiente y se agitó

durante 20 horas. Se agregó éter dietílico (100 ml), y la mezcla se acidificó a pH 1 cn ácido clorhídrico concentrado y luego se extrajo cn éter (2 x 200 ml). La capa orgánica se extrajo con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado (2 x 200 ml) que luego se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 4N y se extrajo nuevamente con acetato de etilo, se secó ($MgSO_4$) y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano a heptano:acetato de etilo de 1:1) para dar 8,02 g (87,7%) de ácido ((1S,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil)-acético.

R_f(heptano-acetato de etilo, 1:1) 0,46;

IR película delgada (cm^{-1}) 3100 (OH), 1737 (C=O), 1705 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 3,68 (3H, s, OMe), 2,67-2,51 (4H, m), 2,06 (1H, m), 1,97-1,79 (2H, m), 1,76-1,59 (2H, m), 1,01 (3H, d, J 6,6, Me);, 451 (2M+Na, 80%).

Metil ester del ácido ((1R,3R)-1-Isocianatometil-3-metilciclopentil)-acético

Difenilfosforil azida (8,07 ml, 37,4 mmol), trietilamina (5,36 ml, 39 mmol) y ácido ((1S,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil)-acético (7,93 g, 37 mmol) se refluyeron en tolueno (80 ml) durante 17 horas. Se dejó enfriar la mezcla y se la recogió en acetato de etilo (250 ml), se lavó con

carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado (250 ml), solución salina (100 ml), y se secó ($MgSO_4$). El solvente se removió bajo presión reducida para dar 7,82 g (100%) del metil éster del ácido ((1R,3R)-1-isocianatometil-3-metil-ciclopentil)-acético que se usó sin nueva purificación.
IR película delgada (cm^{-1}) 2264 (CN), 1732 (C=O).

Metil éster del ácido [(1R,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético

Metil éster del ácido ((1R,3R)-1-isocianatometil-3-metil-ciclopentil)-acético (7,82 g, 37 mmol) se refluyó en metanol (30 ml) y tolueno (80 ml) durante 17 horas y luego se lo dejó enfriar a la temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, heptano a heptano:éter 8:2) para dar 2,60 g (29%) del metil éster del ácido [(1R,3R)-(1-metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético.
R_f(heptano-acetato de etilo, 1:1) 0,52;
IR película delgada (cm^{-1}) 1728 (C=O), 1716 (C=O);
^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 3,67 (6H, s, OMe, $NHCO_2Me$), 3,21 (1H, dd, J 7,08, 14,2, $CH_AH_BNHCO_2Me$), 3,11 (1H, dd, J 6,10, 13,9, $CH_AH_BNHCO_2Me$), 2,36 (2H, s, CH_2CO_2Me), 2,05 (1H, m, CHMe), 1,86-1,46 y 1,29-1,18 (5H, m), 0,99 (3H, d, J 6,59, Me).

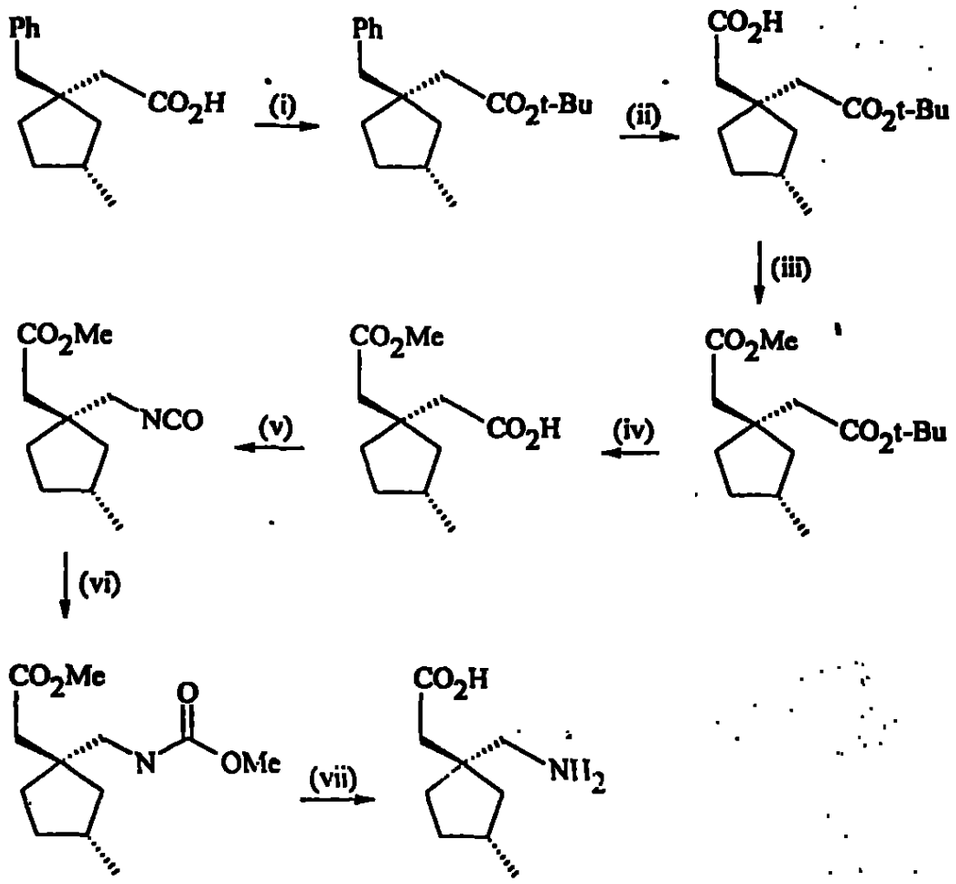
Clorhidrato del ácido ((1R,3R)-1-aminomtil-3-metil-ciclopentil)-acético

Metil éster del ácido [(1R,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético (2,60 g, 37 mmol) se refluyó en una mezcla de 1,4-dioxano (15 ml) y ácido clorhídrico a 6N (30 ml) durante 16 horas. Se dejó enfriar la mezcla, se la diluyó con agua (80 ml) y se lavó con diclorometano (2 x 200 ml). La capa acuosa se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se reristalizó desde acetato de etilo/metanol (95:5) para dar 0,55 g (25%) de clorhidrato del ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético.

IR película delgada (cm^{-1}) 1724 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 2,92 (1H, d, J 12,9, CH_AH_BN), 2,87 (1H, d, J 12,9, CH_AH_BN), 2,45 (1H, d, J 15,9, CH_AH_BCOOH), 2,40 (1H, d, J 15,9, CH_AH_BCOOH), 1,95 (1H, m), 1,84-1,72 (2H, m), 1,60-1,48 (2H, m), 1,20 (1,H, m), 1,04 (1H, m), 0,96 (3H, d, J 6,8, Me).

EJEMPLO 3



(i) a) cloruro de oxalilo, DMF, CH_2Cl_2; b) t-BuOH, $(i\text{-}Pr)_2Net$, CH_2Cl_2;

(ii) $RuCl_3$, $NaIO_4$, CCl_4, MeCN, H_2O;

(iii) $(CH_3)_3SiCHN_2$, MeOH, toluene;

(iv) CF_3CO_2H, CH_2Cl_2;

(v) $(PhO)_2P(O)N_3$, Et_3N, toluene, reflujo;

(vi) MeOH, tolueno, reflujo;

(vii) HCl 6N, 1,4 dioxano.

Terc-butil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético

Cloruro de oxalilo (4,14 ml, 47 mmol) se agregó gota a gota a una solución en agitación de ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético (10 g, 43 mmol) en diclorometano bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C, se agregó cuidadosamente dimetilformamida (1 ml) y se dejó calentar la mezcla a la temperatura ambiente y se la agitó durante 2 horas. El solvnete se removió en vacío y el residuo se diluyó con diclorometano (60 ml). Se agregó cuidadosamente 1,1-dimetiletanol (15 ml) a la mezcla de la reacción bajo argón y luego diisopropiletilamina (11,5 ml, 65 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas y luego se recogió en acetato de etilo, se lavó con carbonato de hidrógeno de sodio auoso saturado (2 x 200 ml), y se secó ($MgSO_4$). El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano a heptano:acetato de etilo 9:1) para dar 10,92 g (88%) de terc-butil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético.

R_f(heptano-acetato de etilo, 9:1) 0,64;

IR película delgada (cm^{-1}) 1728 (C=O), 1716 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,29-7,17 (5H, m, Ph), 2,77 (1H, d, J 13,6, CH_AH_BPh), 2,71 (1H, d, J 13,6, CH_AH_BPh), 2,18 (1H, s,

$CH_AH_BCO_2{}^tButilo$), 2,17 (1H, s, $CH_AH_BCO_2{}^tButilo$), 1,49 (9H, s, CMe_3), 2,17-1,5 y 1,30-1,00 (7H, m), 1,00 (3H, d, J 6,8, CHMe).

Terc-butil éster del ácido [(1S,3R)-1-carboximetil-3-metil-ciclopentil]-acético

Terc-butil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético (10,72 g, 37,2 mmol) y peryodato de sodio (124,77 g, 0,583 mol) se agitaron juntos en tetracloruro de carbono (120 ml), acetonitrilo (120 ml), y agua (210 ml) durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C, y se agregó cloruro de rutenio(III) (0,173 g, 0,83 mmol) a la mezcla de reacción. Se dejó calentar la reacción a la temperatura ambiente y se la agitó durante 48 horas. Se agregó éter dietílico (60 ml), y la mezcla luego se acidificó a pH 2 mediante el agregado de ácido clorhídrico diluido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano a heptano: acetato de etilo 1:1) para dar 7,01 g (73,5%) del terc-butil éster del áicdo [(1S,3R)-1-carboximetil-3-metil-ciclopentil]-acético.

R_f(heptano-acetato de etilo, 1:1) 0,58;

IR película delgada (cm^{-1}) 2953 (OH), 1726 (C=O), 1705 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 2,51 (2H, s, CH_2CO), 2,46 (2H, s, CH_2CO), 1,47 (9H, s, Cme_3), 2,05-2,15, 1,95-1,80, 1,75-1,60, 1,30-1,03 (7H, m), 1,01 (3H, d, J 6,4, Me).

Terc-butil ester del ácido [(1S,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil]-acético

Trimetilsilildiazometano (14 ml, de una solución 2 M en hexanos, 26,9 mmol) se agregó gota a gota a una solución en agitación de terc-butil éster del ácido [(1S,3R)-1-carboximetil-3-metil-ciclopentil]-acético (6,9 g, 26,9 mmol) en tolueno (60 ml) y metanol (15 ml) a 10°C bajo argón, y se dejó calentar la mezcla a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas y luego el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con solución de carbonato ácido de sodio saturado, ácido clorhídrico diluido, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se removió en vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano a heptano:acetato de etilo 95:5) para dar 6,73 g (92,4%) del terc-butil éster del ácido [(1S,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil]-acético.

R_f(heptano-acetato de etilo, 9:1) 0,36;

IR película delgada (cm^{-1}) 1738 (C=O), 1732 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 3,65 (3H, s, OMe), 2,52 (2H, m, CH_2CO_2), 2,45 (1H, d, J 4,8, CH_2CO_2), 1,44 (9H, s, Cme_3), 2,05-1,5, 1,30-1,10 (7H, m), 1,00 (3H, d, J 6,8, Me).

Ácido ((1R,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil)-acético

Terc-butil éster del ácido [(1S,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopntil]-acético (6,64 g, 24,6 mmol) y ácido trifluoroacético (10 ml) se agitaron juntos en diclorometano (30 ml) durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió cuidadosamente en carbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La parte acuosa se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo nuevamente con acetato de etilo (3 x 200 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano a heptano:acetato de etilo 1:1) para dar 5,26 g (100%) del ácido [(1R,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil]-acético.

R_f(heptano-acetato de etilo, 1:1) 0,46;

IR película delgada (cm^{-1}) 2952 (OH), 1737 (C=O), 1706 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 3,68 (3H, s, OMe), 2,67 (1H, d, J 15,0, $CH_AH_BCO_2$), 2,61 (1H, d, J 14,9, $CH_AH_BCO_2$), 2,58 (1H, d, J 14,8, $CH_AH_BCO_2$), 2,53 (1H, d, J 14,8, $CH_AH_BCO_2$), 1,93-1,81, 1,75-1,59, 1,75-1,63 (6H, m), 1,16 (1H, dd, J 19,5, 9,3), 1,01 (3H, d, J 6,35, Me).

Metil éster del ácido ((1S,3R)-1-Isocianatometil-3-metil-ciclopentil)-acético

Difenilfosforil azida (5,35 ml, 24,8 mmol), trietilamina (3,55 ml, 25,6 mmol), y ácido [(1R,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil]-acético (5,26 g, 24,5 mmol) se refluyeron en tolueno (80 ml) durante 17 horas. Se dejó enfriar la mezcla y luego se la recogió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuosos saturado (250 ml), solución salina (200 ml) y se secó ($MgSO_4$). El solvente se removió bajo presión reducida para dar 5,19 g (100%) del metil éster del ácido ((1S,3R)-1-isocianatometil-3-metil-ciclopentil)-acético que se usó sin otra purificación
IR película delgada (cm^{-1}) 2262 (NCO), 1732 (C=O).

Metil éster del ácido [(1S,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético

Metil éster del ácido ((1S,3R)-1-isocianatometil-3-metil-ciclopentil)-acético (5,19 g, 24,5 mmol) se refluyó en metanol (30 ml) y tolueno (80 ml) durante 17 horas y luego se lo dejó enfriar a la temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, heptano-acetato de etilo 9:1) para dar 4,62 g (77%) del metil éster del ácido [(1S,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético.

R_f(heptano-acetato de etilo, 1:1) 0,59;

IR película delgada (cm^{-1}) 1730 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 3,68 (6H, s, OMe, $NHCO_2Me$), 3,27 (1H, dd, J 13,7, 6,8, $CH_AH_BNHCO_2Me$), 3,13 (1H, dd, J 13,9, 6,4, $CH_AH_BNHCO_2Me$), 2,37 (1H, d, J 13,9, $CH_AH_BCO_2$), 2,33 (1H, d, J, $CH_AH_BCO_2$), 2,09-1,99 (1H, m, CHMe), 1,88-1,76, 1,69-1,43, 1,28-1,19 (6H, m), 1,01 (3H, d, J 6,4, Me);

m/z (CI^+) 244 (M+H, 100%).

<u>Clorhidrato del ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético</u>

Metil éster del ácido [(1S,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético (2,84 g, 11,7 mmol) se refluyó en una mezcla de 1,4-dioxano (15 ml) y ácido clorhídrico 6N (30 ml) durante 17 horas. Se dejó enfriar la mezcla, se diluyó con agua (200 ml), y se lavó con diclorometano (2 x 100 ml). La

capa acuosa se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó desde acetato de etilo/metanol (95:5) para dar 1,28 g (53%) del clorhidrato del ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético.

IR película delgada (cm^{-1}) 1710 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 2,96 (1H, d, J 12,8, $CH_AH_BNH_2$), 2,90 (1H, d, J 12,8, $CH_AH_BNH_2$), 2,40 (2H, s, CH_2COOH), 2,09-1,98 (1H, m, CHMe), 1,81-1,61, 1,51-1,43, 1,21-1,11 (5H, m), 1,04 (1H, dd, J 13,2, 10,4), 0,97 (3H, d, J 6,35, Me).

MS(ES^+) m/z 173 (M+H, 100%), 196 (M+Na, 10%);

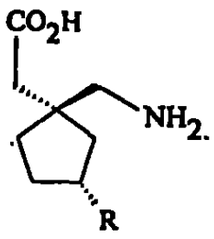
LCMS (Prodigy® ODS 3,50 mm x 4,6 mm de columna de id, 5% durante 2 minutos, 5%-50% durante 1,5 minuto de acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico)/agua (0,05% de ácido fórmico)) Tiempo de Retención = 0,92, 94% de; (Hallado: C, 49,5; H, 8,78; N, 6,37)

($C_9H_{17}NO_2$ 1HCl 0,6H_2O requiere C, 49,5; H, 8,66; N, 6,41).

REIVINDICACIONES

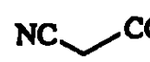
Habiendo descripto y determinado la naturaleza y alcance de la presente invención y la manera en que la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara que lo que reivindica como invención y de propiedad exclusiva es:

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I



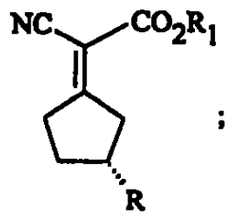
I

en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula

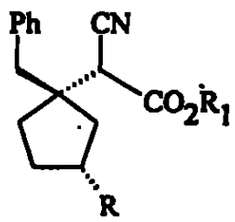


(1), un solvente, un ácido carboxílico, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua para producir el alqueno de la fórmula

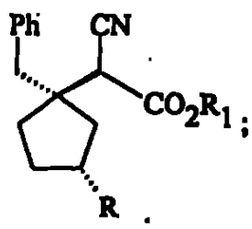


(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente para producir los productos de adición de las fórmulas

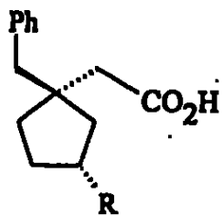


(3a) y (3b)

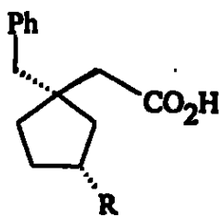


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de cesio en un solvente y agitar, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

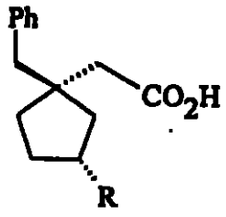


(4a) y (4b)

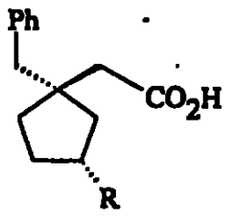


; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

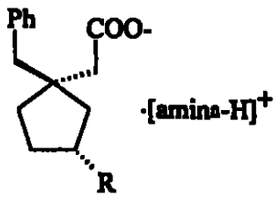


(4a) y (4b)



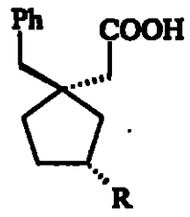
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la

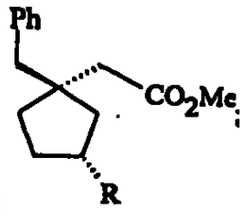


fórmula (5) como la sal de amina;

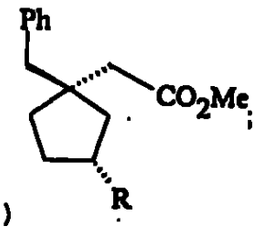
e) convertir al producto del Paso d) precedente en un ácido



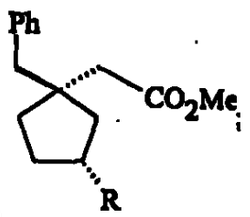
carboxílico de la fórmula (6) ;

f) agregar el producto del Paso e) precedente a una mezcla de yodometano, un solvente y una base y agitar para producir el éster de la fórmula (7) 

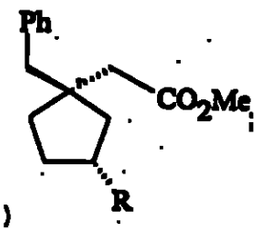
;

o agregar el producto del Paso e) a metanol y un ácido para producir el éter de la fórmula (7) 

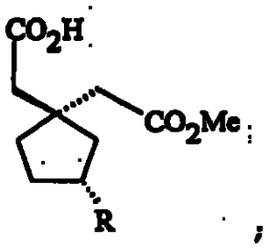
;

o agregar el producto del Paso e) precedente a trimetilsilildiazo-metano y metanol en un solvente para producir el éster de la fórmula (7) 

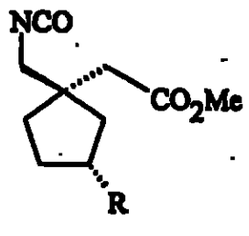
;

o agregar el producto del Paso e) a una solución de diazometano o trimetilsilil-diazometano en un solvente para producir el éster de la fórmula (7) 

;

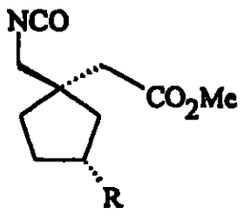
g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio y cloruro de rutenio(III) y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula 

(8) ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de una base de amina terciaria, un solvente una difenilfosforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula 

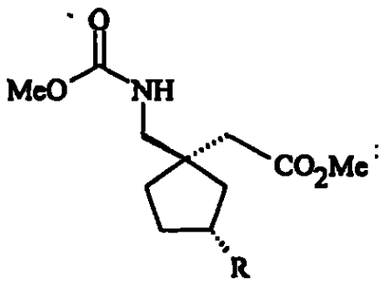
(9) ; o agregar el producto del Paso g) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base en un solvente a una temperatura de -40°C a 78°C, y

luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, y luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



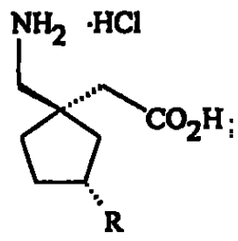
(9) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente y metanol, y agitar para producir el carbamato de la



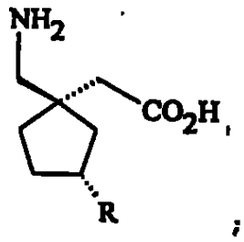
fórmula (10)

j) agregar el producto del Paso i) a una mezcla de un solvente y ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un



compuesto de la fórmula (Ia) ; y

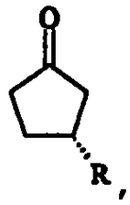
k) convertir el producto del Paso j) en un compuesto de la



fórmula (I) ; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por un medio conocido.

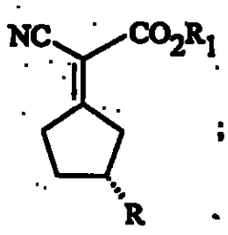
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 se selecciona de metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo y bencilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula



(1) , un solvente, seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *terc*-butilmetiléter, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, éter etílico, acetato de etilo, hexanos, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, *terc*-butanol, tolueno, benceno, xilenos, y *n*-heptano, ácido acético y un catalizador de la reacción de Knoevenagel seleccionado de β-alanina, acetato de amonio, y piperidina y agitar la mezcla en

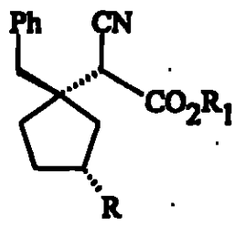
la presencia de un medio para remover el agua seleccionado de destilación azeotrópica, tamices moleculares activados, sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, carbonato de sodio anhidro, carbonato de potasio anhidro, carbonato de cesio anhidro, ortoformato de trimetilo, y ortoformato de trietilo, para producir el alqueno de la fórmula



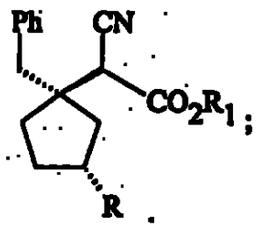
;

(2)

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio en un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, benceno, 1,4-dioxano, hexanos, *n*-heptano, tolueno, éter dietílico, y éter de *terc*-butil metilo para producir los productos de adición de las fórmulas



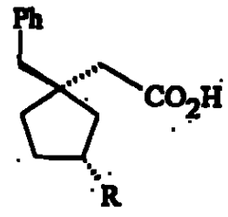
(3a) y (3b)



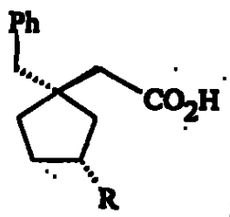
;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, e hidróxido de cesio en un solvente

seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metoxietilo, 1,4-dioxano y dietilenglicol, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

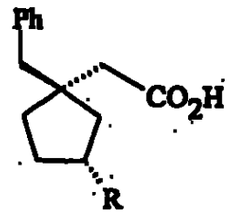


(4a) y (4b)

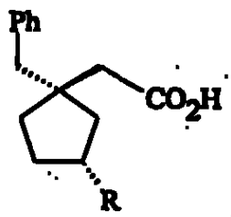


; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos seleccionados de HCl de 6-12 M, H_2SO_4 12 M, 10%-48% p/p de ácido bromhídrico, y HBr en ácido acético acuoso, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas



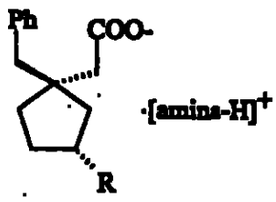
(4a) y (4b)



;

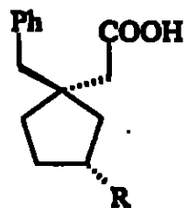
d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina seleccionada de (S)-α-metil-bencilamina, (R)-α-metil-bencilamina, (R)-(+)-1-(naftil)etilamina, (S)-(+)-(naftil)etilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, morfolina, N-metilmorfolina piperidina, N-metilpiperidina, y piridina en un solvente seleccionado de N,N-dimetilformamida; cloroformo,

benceno, xilenos, hexanos, acetona, etanol, metanol, *iso*-propanol, éter dietílico, diclorometano, benceno, tolueno, n-pentano, n-hexano, n-heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, éter de *terc*-butil metilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y recristalizar la sal así formada para producir el



diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal de amina;

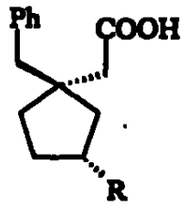
e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido acético acuoso, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético, o ácido clorhídrico disuelto en ácido acético al cual se agregó agua, y agitar para producir el ácido carboxílico de la



fórmula (6) ; o

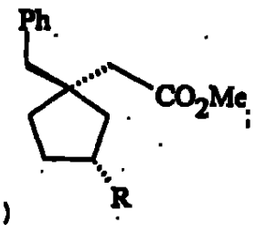
dividir el producto del Paso d) entre una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y un solvente seleccionado de cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, éter etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, y éter de *terc*-

butilmetilo, y secar y evaporar la capa orgánica para producir



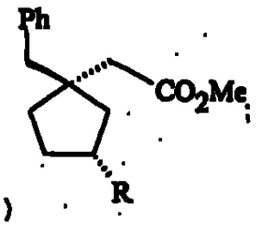
el ácido carboxílico de la fórmula (6) ;

f) agregar el producto del Paso e) precedente a una mezcla de yodometano, un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno y 1,4-dioxano, y una base seleccionada de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), diisopropiletilamina, trietilamina, y 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C para producir el éster de la fórmula



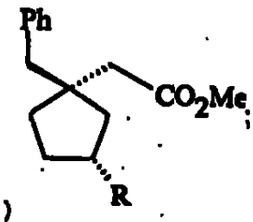
(7) ;

o agregar el producto del Paso e) precedente a una mezcla de metanol y ácido sulfúrico concentrado, ácido clorhídrico concentrado, o cloruro de hidrógeno a una temperatura de 0°C a



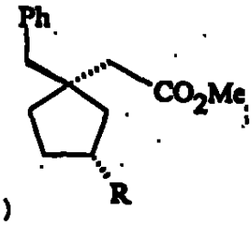
100°C para producir el éster de la fórmula (7) ;

o agregar el producto del Paso e) precedente a trimetilsililldiazo-metano y metanol en benceno o tolueno a una temperatura de -40°C a 100°C, para producir el éster de la



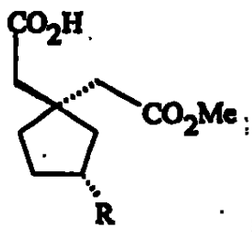
fórmula (7) ;

o agregar el producto del Paso e) a una solución de diazometano o trimetilsililldiazometano en un solvente seleccionado de benceno, tolueno, diclorometano y éter dietílico a una temperatura de -40°C a 40°C, para dar un



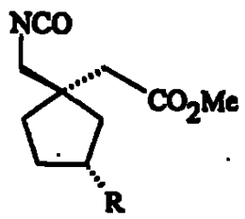
compuesto de la fórmula (7) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar a una temperatura de -40°C a 80°C, para producir el ácido

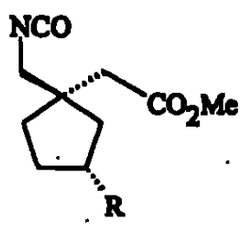


carboxílico de la fórmula (8) ;

h) agregar el producto del Paso g) precedente a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano, éter dietílico y *n*-heptano, y difenilfosforil azida (DPPA), y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el isocianato de la fórmula



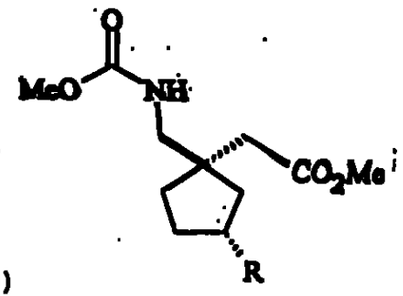
(9) ; o agregar el producto del Paso g) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo, una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, y un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, acetona, y éter dietílico, a una temperatura de -40°C a 78°C, y luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, y luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la



fórmula (9) ;

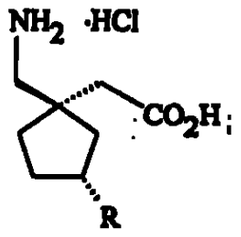
i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xileno y n-heptano,

y metanol, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para



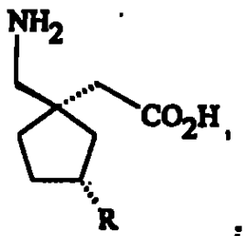
producir el carbamato de la fórmula (10)

j) agregar el producto del Paso i) a una mezcla de un solvente seleccionado de agua, ácido acético y 1,4-dioxano, y ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 0,01 M a 12 M, y agitar a una tèmperatura de 0°C a 115°C, para producir un



compuesto de la fórmula (Ia) ; y

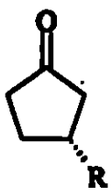
k) convertir el producto del Paso j) en un compuesto de la



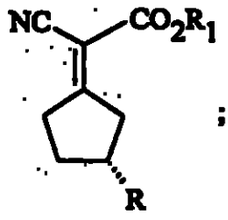
fórmula (I) ; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por un medio conocido.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es etilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula

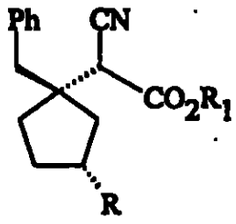


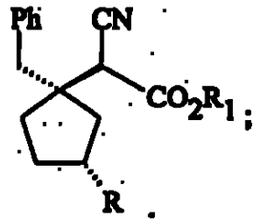
(1), tolueno, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel que es acetato de amonio y calentar la mezcla a reflujo sobre una trampa de Dean-Stark, para producir el alqueno de la fórmula



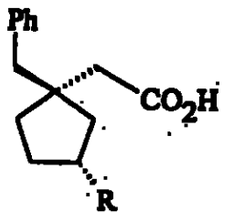
(2);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco de -100°C a 25°C, para producir los productos de adición de las fórmulas

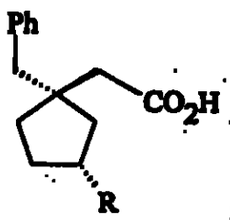


(3a) y (3b)  .

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol y calentar la mezcla de 100°C a 200°C, y luego acidificar para producir los productos de hidrólisis de las fórmulas

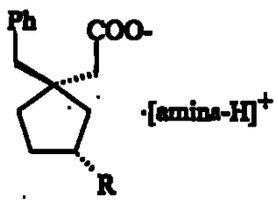


(4a) y (4b)



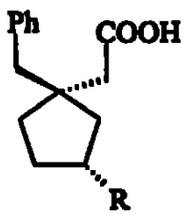
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada desde acetato de etilo, para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5)



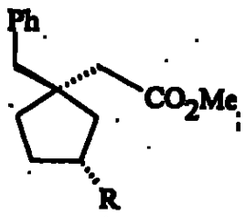
como la sal de la (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula

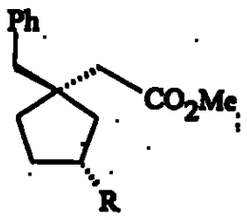


(6) ;

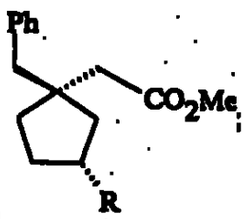
f) agregar el producto del Paso e) precedente a una mezcla de yodometano, diclorometano y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y agitar para producir el éster de la fórmula



(7) ; o agregar el producto del Paso e) a metanol y ácido sulfúrico concentrado para producir el éster de la



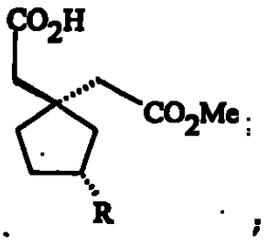
fórmula (7) ; o agregar el producto del Paso e) precedente a trimetilsililldiazometano en diclorometano para



producir el éster de la fórmula (7) ;

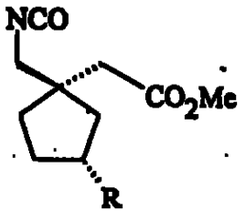
g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio y cloruro de rutenio(III) y agitar

para producir el ácido carboxílico de la fórmula

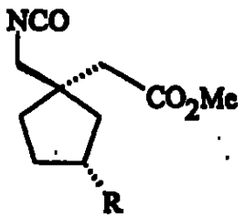


(8) ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de trietilamina, tolueno y difenilfosforil azida (DPPA), y refluir para producir el isocianato de la fórmula

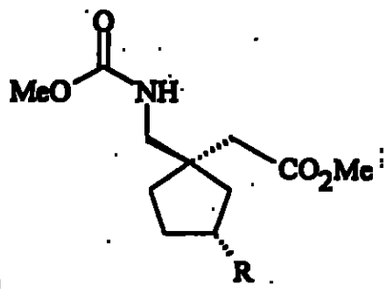


(9) ; o agregar el producto del Paso g) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y trietilamina en tetrahidrofurano a una temperatura de -40°C a 78°C, y luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano, y luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el éster de la fórmula



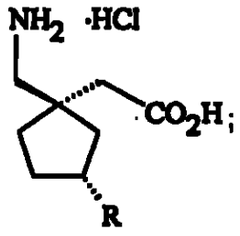
(9) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de metanol y tolueno, y refluir para producir el carbamato de la fórmula



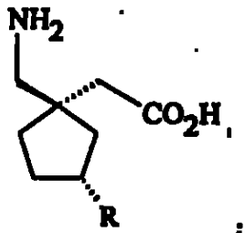
(10)

j) agregar el producto del Paso i) a una mezcla de 1,4-dioxano y ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 6 M, y agitar para producir un compuesto de la fórmula (Ia)



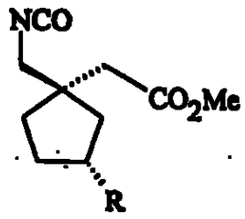
; y

k) convertir el producto del Paso j) en un compuesto de la

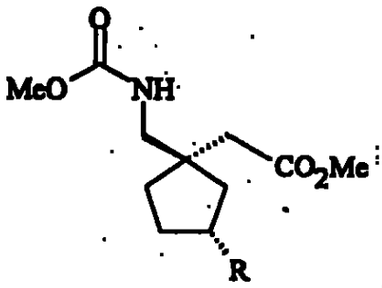


fórmula (I) ; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por un medio conocido.

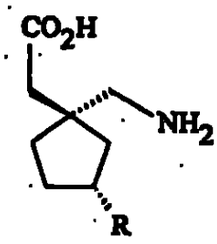
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado además porque el producto intermedio (9)



formado reacciona, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la fórmula (10)

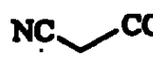


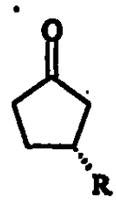
5. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II

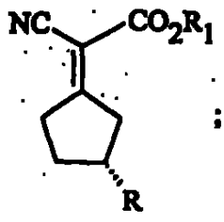


II

en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

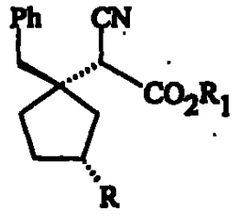
a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una

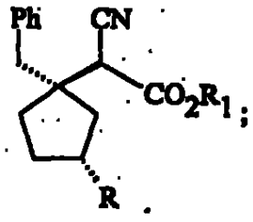
ciclopentanona quiral de la fórmula (1)  , un solvente, un ácido carboxílico, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua para producir el alqueno de la fórmula



(2) ;

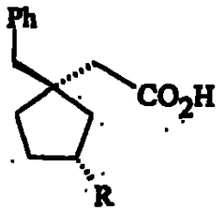
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente para producir los productos de adición de las fórmulas



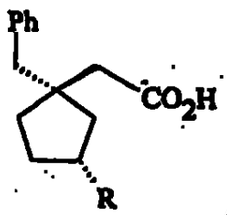
(3a) y (3b)  ;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de cesio y un solvente

y agitar, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

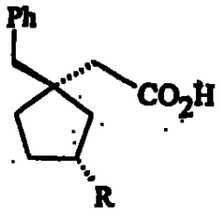


(4a) y (4b)

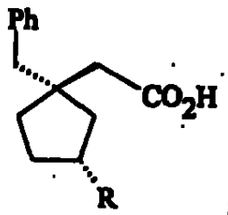


; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

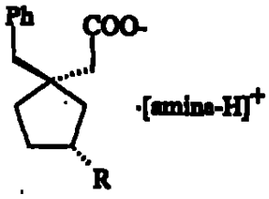


(4a) y (4b)

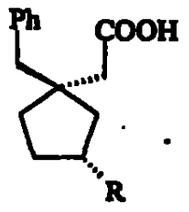


;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la

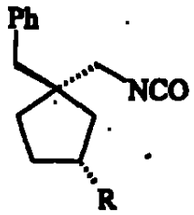


fórmula (5) como la sal de amina;

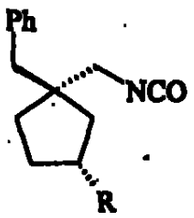
e) convertir al producto del Paso d) precedente en un ácido carboxílico de la fórmula (6) 

;

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de una base de amina terciaria, un solvente y difenilfosforil azida (DPPA) y agitar para producir el isocianato de la fórmula

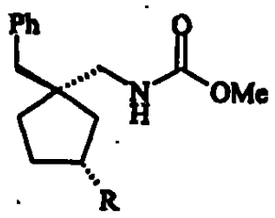


(11) ; o agregar el producto del Paso e) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base en un solvente a una temperatura de -40°C a 78°C, y luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, y luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



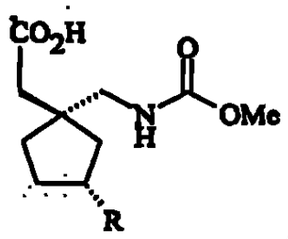
(11) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de un solvente y metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula



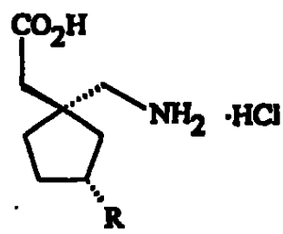
(12) ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



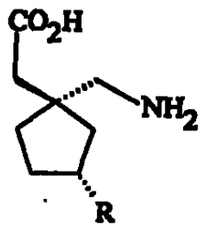
(13) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente y ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un



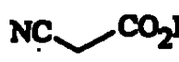
compuesto de la fórmula (IIa) ;

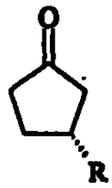
j) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la



fórmula (II) , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por un medio conocido.

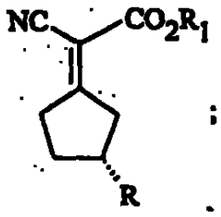
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo y bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la



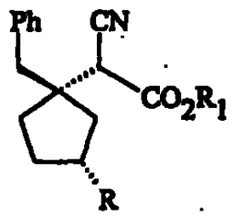
fórmula (1) , un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de terc-butilmetilo, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, éter etílico, acetato de etilo, hexanos, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etanol, terc-butanol, tolueno, benceno, xilenos, y n-heptano, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel seleccionado de β-alanina, acetato de amonio y

piperidina, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua seleccionado de destilación azeotrópica, tamices moleculares activados, sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, carbonato de sodio anhidro, carbonato de potasio anhidro, carbonato de cesio anhidro, ortoformato de trimetilo, y ortoformato de trietilo para producir el alqueno de la fórmula

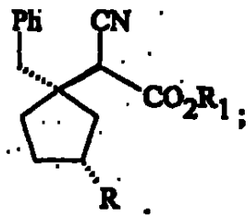


(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, benceno, 1,4-dioxano, hexanos, n-heptano, tolueno, éter dietílico, y éter de terc-butilmetilo para producir los productos de adición de las fórmulas



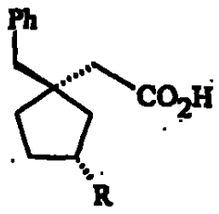
(3a) y (3b)



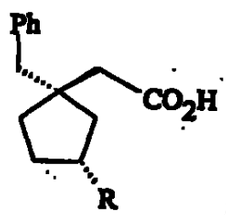
;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de cesio en un solvente

seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metoxietilo, 1,4-dioxano, y dietilenglicol, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

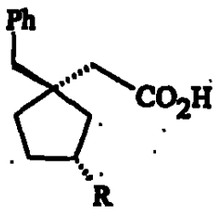


(4a) y (4b)

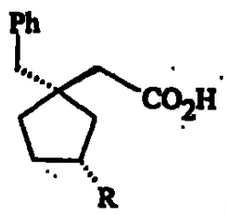


; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos seleccionados de HCl de 6-12 M, H_2SO_4 12 M, 10%-48% p/p de ácido bromhídrico y HBr en ácido acético acuoso, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas



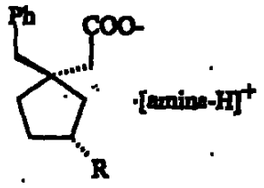
(4a) y (4b)



;

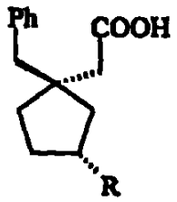
d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina seleccionada de (S)-α-metil-bencilamina, (R)-(+)-1-(naftil)etilamina, (S)-(+)-1-(naftil)etilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, bencilamina, dibencilamina morfolina N-metilmorfolina, piperidina, N-metilpiperidina, y piridina, en un solvente seleccionado de N,N-dimetilformamida, cloroformo, benceno, xilenos, hexanos, acetona, etanol, metanol, iso-propanol, éter

dietílico, diclorometano, benceno, tolueno, n-pentano, n-hexano, n-heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, éter de terc-butil metilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano,y recristalizar la sal así formada para producir el



diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal de amina;

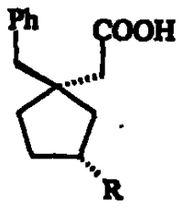
e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido acético acuoso, ácido clorhidrico disuelto en ácido acético y ácido clorhidrico disuelto en ácido acético y agua, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



(6) ; o

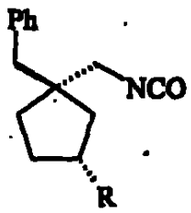
dividir el producto del Paso d) entre una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y un solvente seleccionado de cloroformo, diclormetano, acetato de etilo, éter etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, y éter de terc-

butilmetilo, y secar y evaporar la capa orgánica para producir

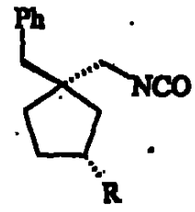


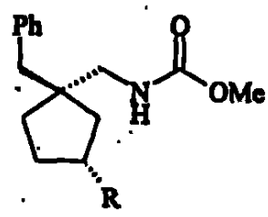
el ácido carboxilico de la fórmula (6) ;

f) agregar el producto del Paso e) precedente, a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano, éter dietílico y n-tolueno, y difenilfosforil azida (DPPA), y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el isocianato de la fórmula

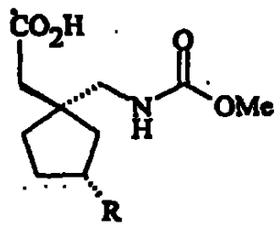


(11) ; o agregar el producto del Paso e) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, y un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, acetona, y éter dietílico a una temperatura de -40°C a 78°C, y luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o

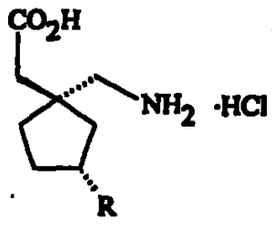
acetona, y luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula  (11) ;

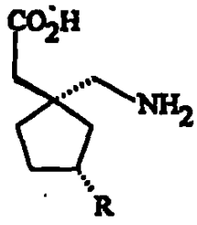
g) agregar el producto del Paso f) a un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos y n-heptano, y metanol, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el carbamato de la fórmula (12)  ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar a una temperatura de -40°C a 80°C, para producir el ácido carboxílico de la fórmula

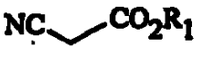


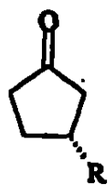
(13) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente seleccionado de agua, ácido acético y 1,4-dioxano, y ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 0,01 M a 12 M, y agitar a una temperatura de 0°C a 115°C, para producir un compuesto de la fórmula (IIa)  ;

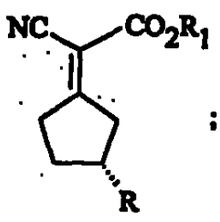
j) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la fórmula (II)  , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por un medio conocido.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es etilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de

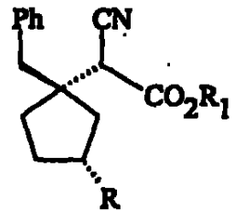


la fórmula (1) , tolueno, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel que es acetato de amonio, y calentar la mezcla a reflujo sobre una trampa de Dean-Stark para producir el alqueno de la fórmula

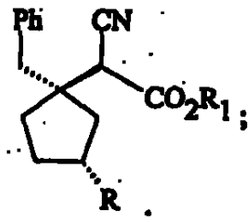


(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco, de -100°C a 25°C, para producir los productos de adición de las fórmulas

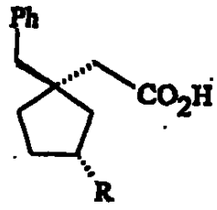


(3a) y (3b)

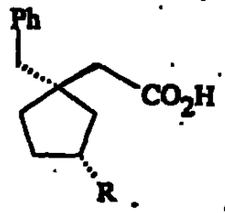


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol, y calentar la mezcla de 100°C a 200°C, y luego acidificar para producir los productos de hidrólisis de las fórmulas

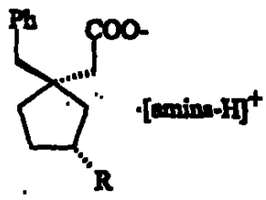


(4a) y (4b)



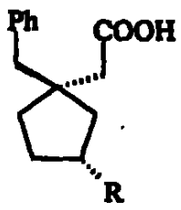
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina, en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada para producir el



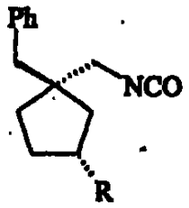
diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal de (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula

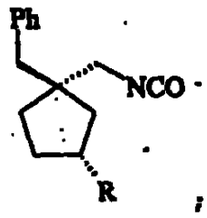


(6) ;

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de trietilamina, tolueno, y difenilfosforil azida (DPPA), y refluir, para producir el isocianato de la fórmula

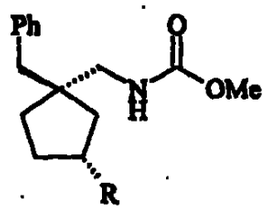


(11) ; o agregar el producto del Paso e) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y trietilamina en tetrahidrofurano, a una temperatura de -40°C a 78°C, y luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, y luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



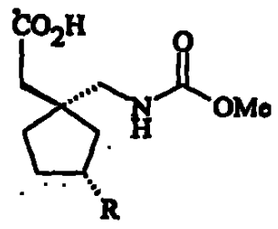
(11) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de metanol y tolueno, y refluir para producir el carbamato de la fórmula



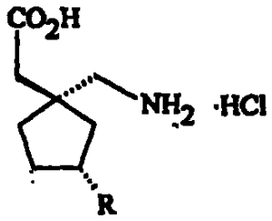
(12) ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



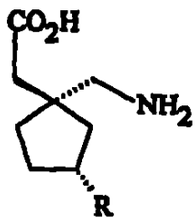
(13) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de 1,4-dioxano, y ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 6 M y agitar para producir un compuesto de la fórmula



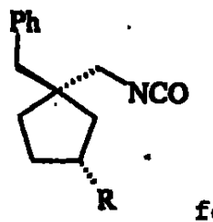
(IIa) ;

j) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la

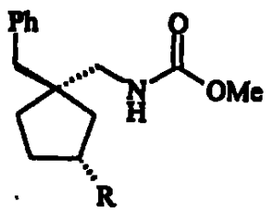


fórmula (II) , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por un medio conocido.

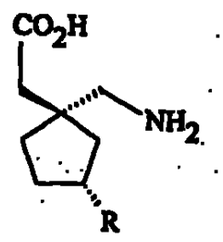
8. Un proceso de acuerdo con la refivindicación 5, caracterizado además porque el producto intermedio (11)



formado reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la formula (12)

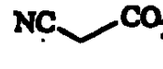


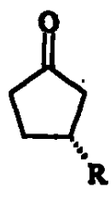
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II



II

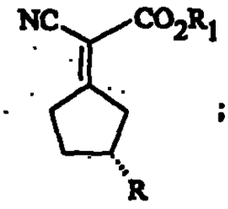
en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A) 

, en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1) 

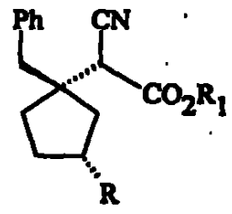
, un solvente,

un ácido carboxílico, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel, y agitar la mezcla en presencia de un medio para remover el agua, para producir el alqueno de la fórmula

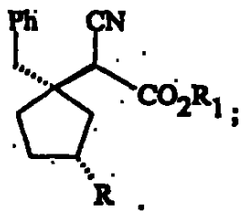


(2)

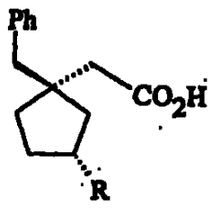
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente, para producir los productos de adición de las fórmulas



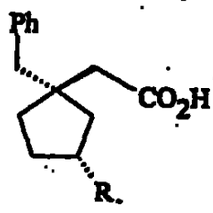
(3a) y (3b)



c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio, en un solvente, y agitar, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

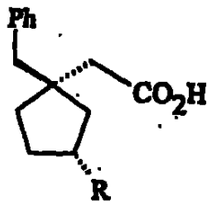


(4a) y (4b)

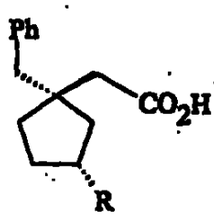


; o

agregar los productos de paso b) precedente a una mezcla de ácidos y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las

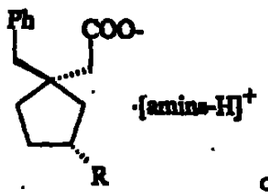


fórmulas (4a) y (4b)



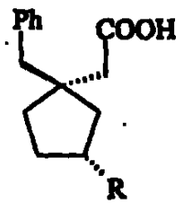
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina en un solvente, y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la



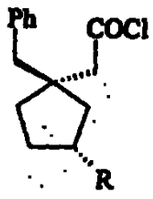
fórmula (5) como la sal de amina;

e) convertir el producto del Paso d) en un ácido carboxílico



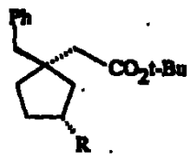
de la fórmula (6) ;

f) agregar cloruro de oxalilo a una mezcla del producto del Paso e), un solvente, N,N-dimetilformamida (DMF), y agitar para producir el cloruro de ácido de la fórmula (14)



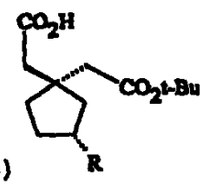
;

g) agregar el producto del Paso f) a una mecla de alcohol terc-butílico, un solvente, y una base de amina terciaria, y agitar para producir el éster de la fórmula (15)



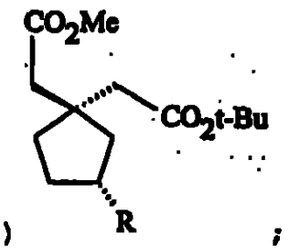
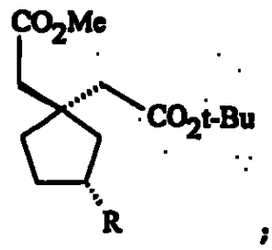
;

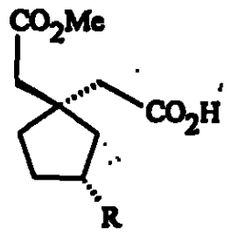
h) agregar el producto del paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (16)



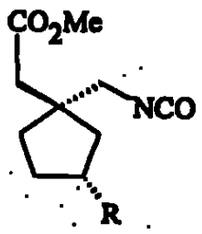
;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente, metanol, y (trimetilsilil)diazometano, y agitar para

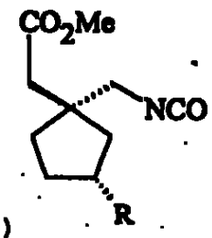
producir el bis éster de la fórmula (17)  ; o agregar el producto del Paso h) a una mezcla de yodometano, un solvente, y una base, y agitar para producir el bis éster de la fórmula (17)  ;

j) agregar un ácido a una mezcla del producto del Paso i) y un solvente, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (18)  ;

k) agregar el producto del Paso j) a una mezcla de una base de amina terciaria, un solvente, y agregar difenilfosforil azida (DPPA) y agitar para producir el isocianato de la fórmula

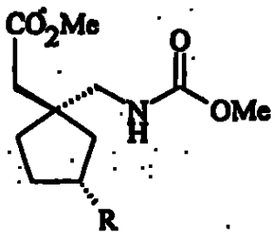


(19) ; o agregar el producto del Paso j) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base en un solvente a una temperatura de -40°C a 78°C, luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula

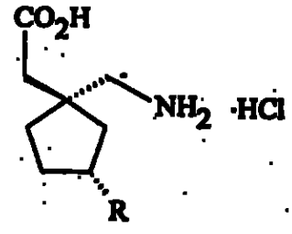


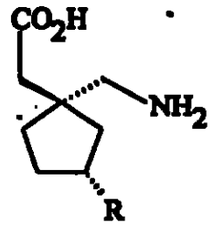
(19) ;

l) agregar el producto del Paso k) a una mezcla de un solvente y metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula

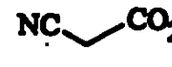


(20) ;

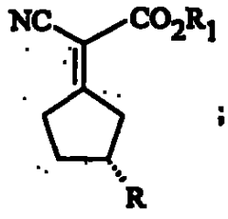
m) agregar el producto del Paso l) a una mezcla de un solvente y ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un compuesto de la fórmula (IIa)  ; y

n) convertir el producto del Paso m) en un compuesto de la fórmula (II)  , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por medios conocidos.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende:

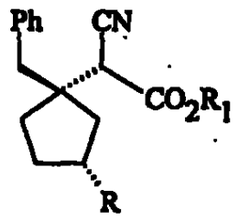
a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, y bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1)  , un solvente seleccionado de

tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de terc-butilmetilo, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, éter etílico, acetato de etilo, hexanos, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, terc-butanol, tolueno, benceno, xilenos, y n-heptano, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel seleccionado de β-alanina, acetato de amonio, y piperidina, y agitar la mezcla en presencia de un medio para remover el agua seleccionado de destilación azeotrópica, tamices moleculares activados, sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, carbonato de sodio anhidro, carbonato de potasio anhidro, carbonato de cesio anhidro, ortoformato de trimetilo, ortoformato de etilo, para producir el alqueno de la fórmula

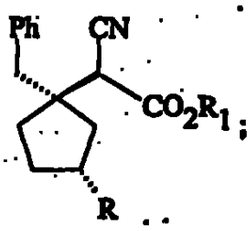


(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, benceno, 1,4-dioxano, hexanos, n-heptano, tolueno, éter dietílico, y éter de terc-butil metilo, para producir los productos de adición de las fórmulas

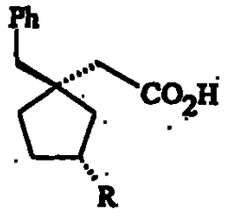


(3a) y (3b)

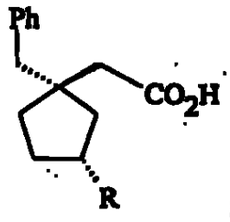


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio, en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metoxietilo, 1,4-dioxano, dietilenglicol, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

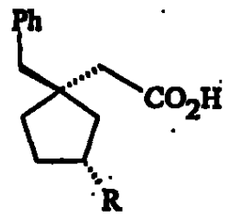


(4a) y (4b)

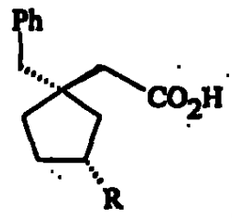


; o

agregar los productos de paso b) precedente a una mezcla de ácidos seleccionados de HCl de 6 M a 12 M, H_2SO_4 12 M, 10%-48% p/p de ácido bromhídrico, y HBr en ácido acético acuoso, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

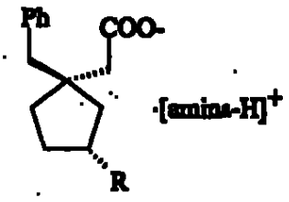


(4a) y (4b)



;

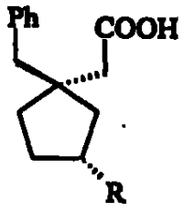
d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina seleccionada de (S)-α-metil-bencilamina, (R)-α-metil-bencilamina, (R)-(+)-1-(naftil)etilamina, (S)-(+)-1-(naftil)etilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, morfolina, N-metilmorfolina, piperidina, N-metilpiperidina, y piridina, en un solvente seleccionado de N,N-dimetilformamida, cloroformo, benceno, xilenos, hexanos, acetona, etanol, metanol, isopropanol, éter dietílico, diclorometano, benceno, tolueno, n-pentano, n-hexano, n-heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, téter de terc-btuil metilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y recristalizar la sal así formada para producir el



diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal de amina;

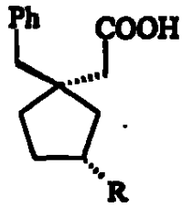
e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido acético acuoso, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético, o ácido clorhídrico disuelto en ácido acético y agua, y agitar

para producir el ácido carboxílico de la fórmula



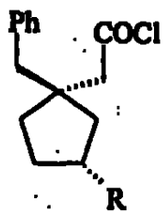
(6) ; o

dividir el producto del Paso d) entre una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y un solvente seleccionado de cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, éter etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, y éter de terc-butilmetilo, y secar y evaporar la capa orgánica para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6)



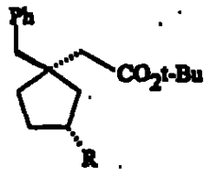
;

f) agregar cloruro de oxalilo a una mezcla del producto del Paso e), un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, éter etílico, tolueno, y éter de terc-butil metilo, y 0,01 a 10 por ciento en moles de N,N-dimetilformamida (DMF), y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C, para producir el cloruro de ácido de la fórmula



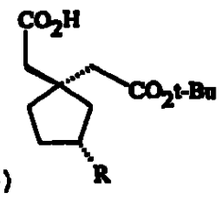
(14) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mecla de alcohol terc-butílico, un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, éter etílico, tolueno y éter de terc-butilmetilo y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina, y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C, para producir el éster de la



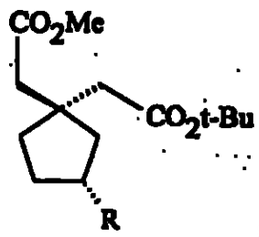
fórmula (15) ;

h) agregar el producto del paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio, y agitar a una temperatura de -40°C a 80°C para producir el ácido carboxílico

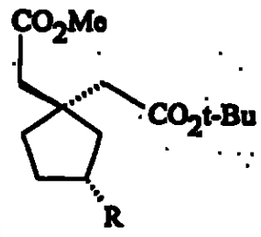


de la fórmula (16) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, y n-heptano, metanol, y (trimetilsilil)diazometano, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el bis éster de la

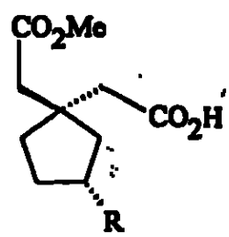


fórmula (17) ; o agregar el producto del Paso h) a una mezcla de yodometano, un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, tolueno y 1,4-dioxano, y una base seleccionada de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), diisopropiletilamina, trietilamina, o 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C, para producir el



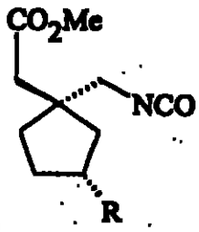
bis éster de la fórmula (17) ;

j) agregar ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético (TFA) a una mezcla del producto del Paso i) y un solvente seleccionado de diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, éter etílico, y éter de terc-butilmetilo, y agitar a una temperatura de -40°C a 110°C para producir el ácido

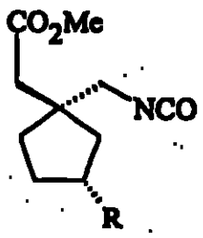


carboxílico de la fórmula (18) ;

k) agregar el producto del Paso j) a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos y n-heptano, y difenilfosforil azida · (DPPA) y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el isocianato de la

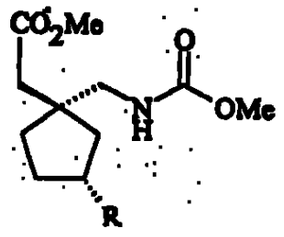


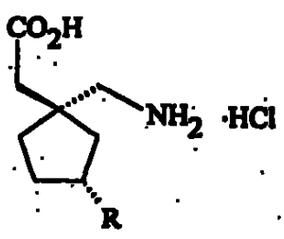
fórmula (19) ; o agregar el producto del Paso j) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, y un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, acetona, y éter dietílico a una temperatura de -40°C a 78°C, luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula

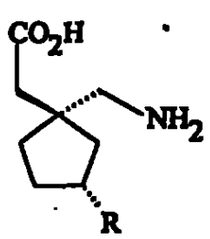


(19) ;

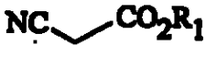
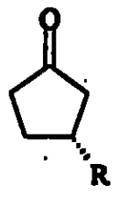
l) agregar el producto del Paso k) a una mezcla de un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos y n-heptano, y

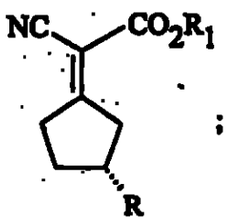
metanol, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el carbamato de la fórmula (20)  ;

m) agregar el producto del Paso 1) a una mezcla de un solvente seleccionado de agua, ácido acético y 1,4-dioxano, y ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 0,01 M a 12 M, y agitar a una temperatura de 0°C a 115°C, para producir un compuesto de la fórmula (IIa)  ; y

n) convertir el producto del Paso m) en un compuesto de la fórmula (II)  , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por medios conocidos.

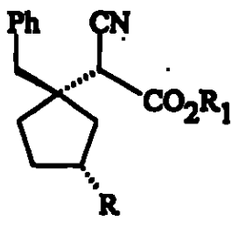
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende:

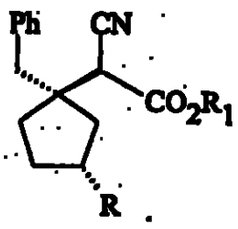
a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es etilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1)  , tolueno, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel que es acetato de amonio, y calentar la mezcla a reflujo en presencia sobre una trampa de Dean-Stark, para producir el alqueno de la fórmula



(2);

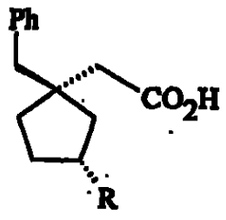
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco de -100°C a 25°C, para producir los productos de adición de las fórmulas



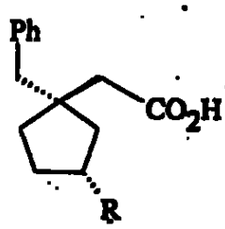
(3a) y 

(3b).

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol, y calentar la mezcla de 100°C a 200°C, y luego acidificar para producir los productos de hidrólisis de las fórmulas

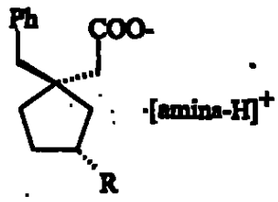


(4a) y (4b)



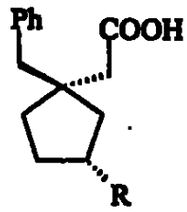
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada desde acetato de etilo, para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5)



como la sal de (S)-α-metil-bencilamina;

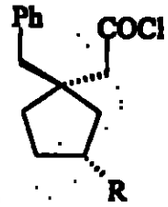
e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



(6) ;

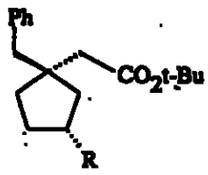
f) agregar cloruro de oxalilo a una mezcla del producto del Paso e), diclorometano, y una cantidad catalítica de N,N-

dimetilformamida (DMF), y agitar para producir el cloruro de



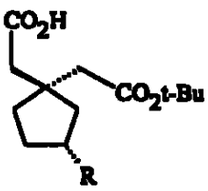
ácido de la fórmula (14) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de alcohol terc-butílico, diclorometano, y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), y agitar para producir el éster de la fórmula



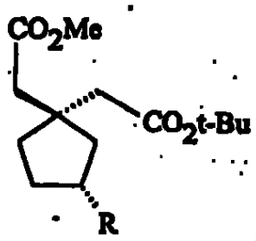
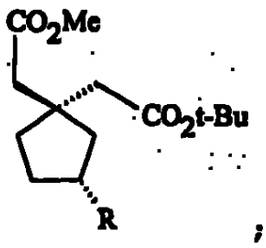
(15) ;

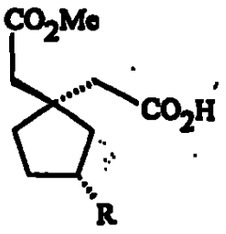
h) agregar el producto del paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



(16) ;

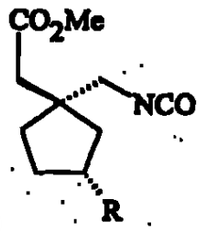
i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de metanol, tolueno, y (trimetilsilil)diazometano, y agitar para producir

el bis éster de la fórmula (17)  ; o agregar el producto del Paso h) a una mezcla de yodometano, diclorometano, trietilamina, y agitar para producir el bis éster de la fórmula (17)  ;

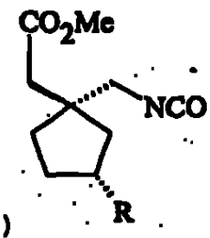
j) agregar ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético (TFA) a una mezcla del producto del Paso i) y diclorometano, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (18)  ;

k) agregar el producto del Paso j) a una mezcla de trietilamina, tolueno, y difenilfosforil azida (DPPA) y refluir para producir el isocianato de la fórmula

237

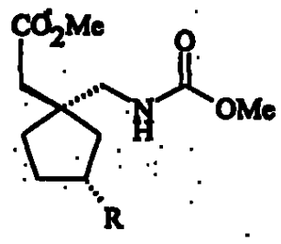


(19) ; o agregar el producto del Paso j) a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo, trietilamina y tetrahidrofurano, a una temperatura de -40°C a 78°C, luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



(19) ;

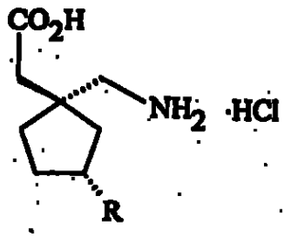
l) agregar el producto del Paso k) a una mezcla de metanol y tolueno, y refluir para producir el carbamato de la fórmula



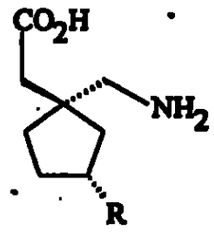
(20) ;

m) agregar el producto del Paso l) a una mezcla de 1,4-dioxano y ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 6 M, y

agitar para producir un compuesto de la fórmula (IIa)

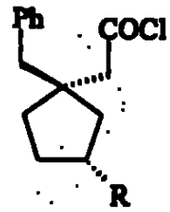


n) convertir el producto del Paso m) en un compuesto de la fórmula (II)

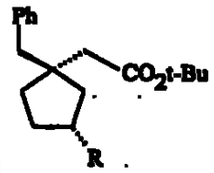


, y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por medios conocidos.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque además el producto intermedio (14)

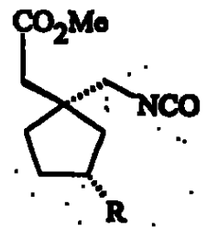


formado, reacciona además, sin aislación, con alcohol terc-butílico, para producir el éster de la fórmula

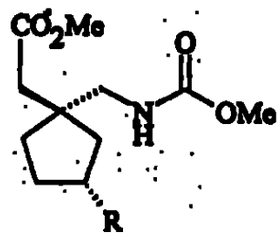


(15)

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9,

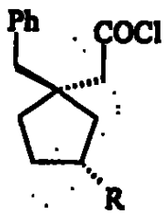


caracterizado porque el producto intermedio (19) formado, reacciona además, sin aislación, con metanol para

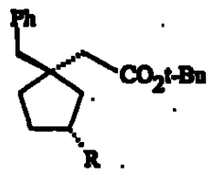


producir el carbamato de la fórmula (20) .

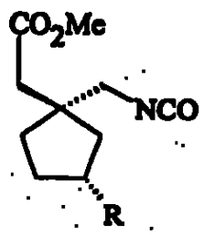
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque el producto intermedio (14)



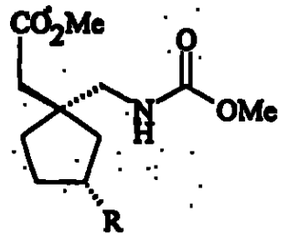
formado, reacciona además, sin aislación, con alcohol terc-butílico, para producir el éster de la fórmula



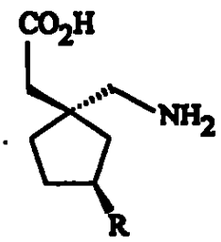
(15) , y porque el producto intermedio (19)



formado, reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la fórmula (20)

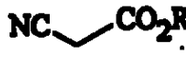


15. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula III



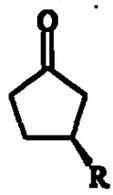
III

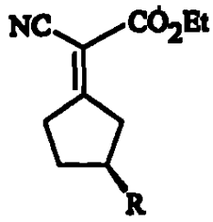
en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A) 

, en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una

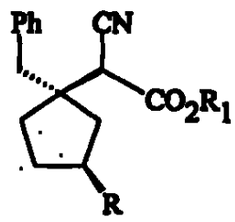
241

ciclopentanona quiral de la fórmula (21)  , un solvente, un ácido carboxílico y un catalizador de la reacción de Konoevenagel, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua para producir el alqueno de la fórmula

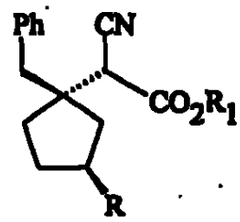


(22) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente para producir los productos de adición de las



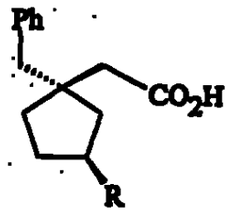
fórmulas (23a)

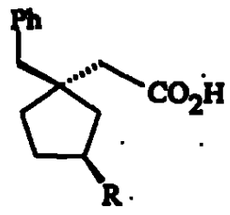


y (23b) ;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, e hidróxido de cesio, en un solvente, y agitar, y luego acidificar para producir los

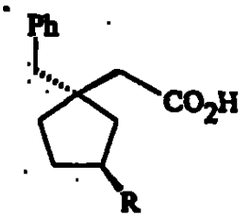
242

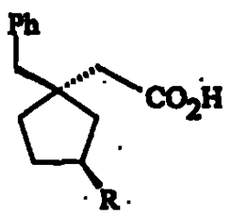
ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a)  y



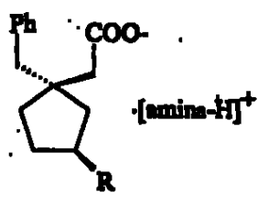
(24b) ; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las



fórmulas (24a) y (24b)  ;

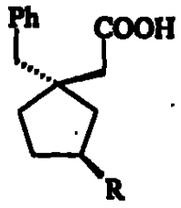
d) poner en contacto a los productos del Paso c) precedente, con una amina en un solvente, y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la



fórmula (25) como la sal de amina; y

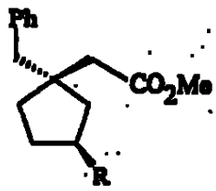
243

e) convertir el producto del Paso d) en un ácido carboxílico

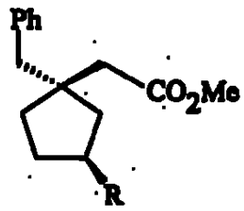


de la fórmula (26) ;

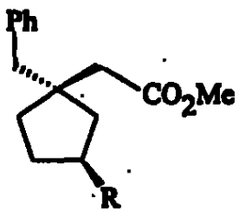
f) agregar el producto del paso e) a una mezcla de yodometano, un solvente, y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y



agitar para producir el éster de la fórmula (27) ; o agregar el producto del Paso e) a methanol y un ácido para

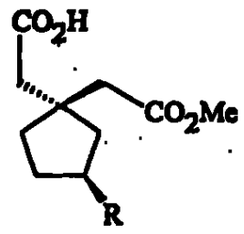


producir el éster de la fórmula (27) ; o agregar el producto del Paso e) a una solución de diazometano o trimetilsilil-diazometano en un solvente para producir el



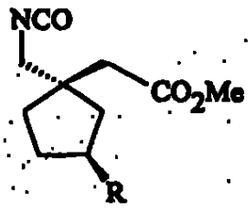
éster de la fórmula (27) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula

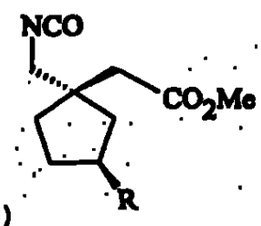


(28) ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de una base de amina terciaria, un solvente y difenilfosforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula



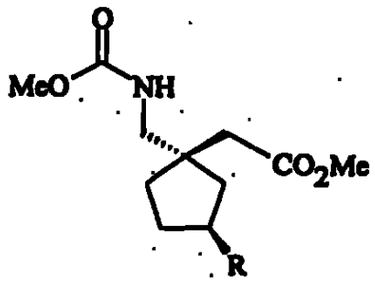
(29) ; o agregar el producto del Paso g) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base en un solvente a una temperatura de -40°C a 78°C, luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



(29) ;

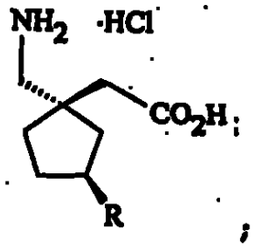
245

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente y metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula



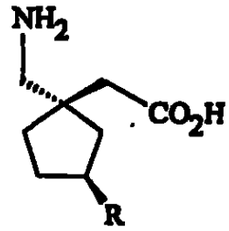
(30) ;

j) agregar el producto del Paso i) a una mezcla de un solvente y ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un



compuesto de la fórmula (IIIa) ;

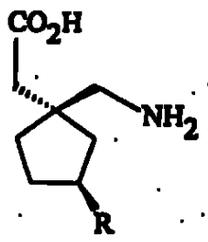
k) convertir el producto del Paso j en un compuesto de la



fórmula (III) ; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por medios conocidos.

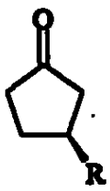
246

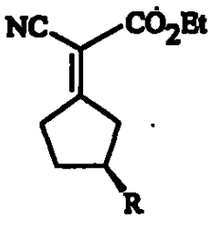
16. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV



IV

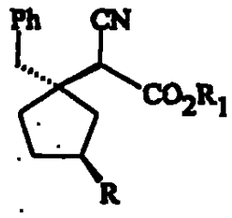
en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21)  , un solvente, un ácido carboxílico y un catalizador de la reacción de Konoevenagel, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua para producir el alqueno de la fórmula

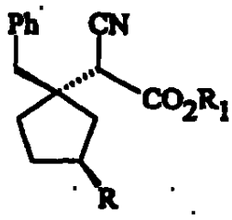


(22) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente para producir los productos de adición de las

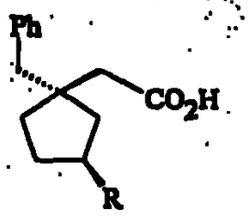


fórmulas (23a)

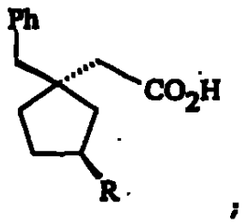


y (23b) ;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, e hidróxido de cesio, en un solvente, y agitar, y luego acidificar para producir los



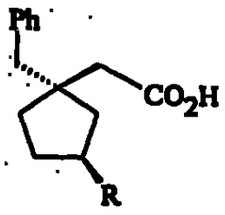
ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a) y



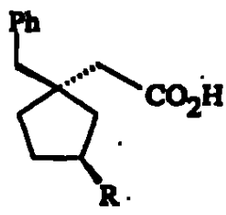
(24b) ; o

248

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las

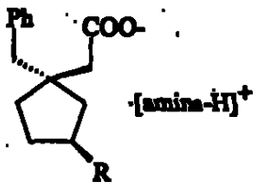


fórmulas (24a) y (24b)



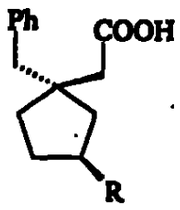
;

d) poner en contacto a los productos del Paso c) precedente, con una amina en un solvente, y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la



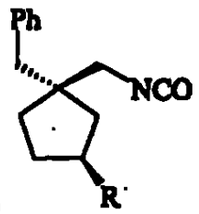
fórmula (25) como la sal de amina; y

e) convertir el producto del Paso d) en un ácido carboxílico

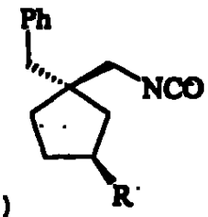


de la fórmula (26) ;

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de una base de amina terciaria, un solvente, y difenilfosforil azida (DPPA) y agitar para producir el isocianato de la fórmula

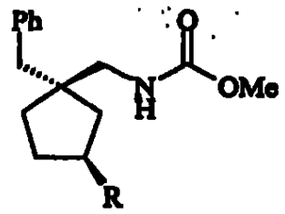


(31) ; o agregar el producto del Paso g) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base en un solvente a una temperatura de -40°C a 78°C, luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, luego agregar tolueno o benceno, y refluir para producir el isocianato de la fórmula



(31) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de un solvente y metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula

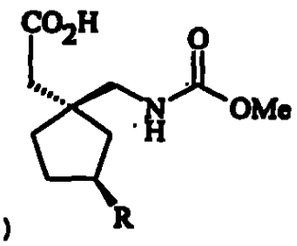


(32) ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar

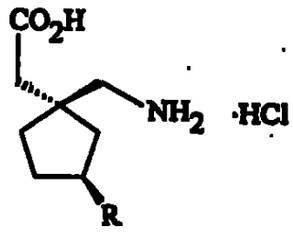
250

para producir el ácido carboxílico de la fórmula



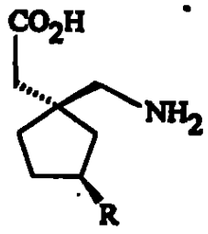
(33) ;

i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente y ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un



compuesto de la fórmula (IVa) ; y

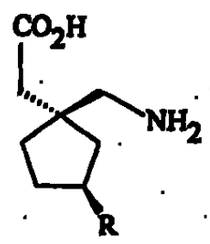
j) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la



fórmula (IV) , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por medios conocidos.

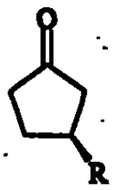
17. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV

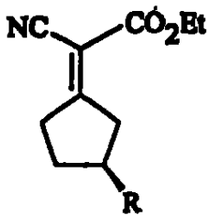
251



IV

en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

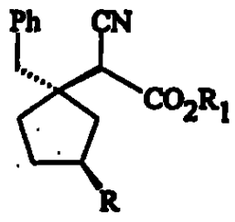
a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21)  , un solvente, un ácido carboxílico y un catalizador de la reacción de Konoevenagel, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua para producir el alqueno de la fórmula



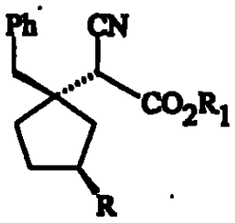
(22) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio o yoduro de bencilmagnesio, en un

solvente para producir los productos de adición de las

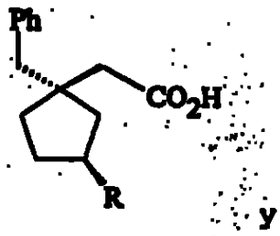


fórmulas (23a) y (23b)

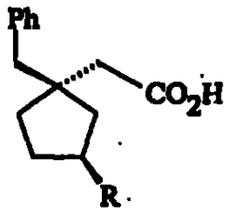


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, e hidróxido de cesio, en un solvente, y agitar, y luego acidificar para producir los

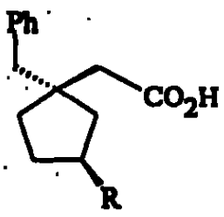


ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a) y

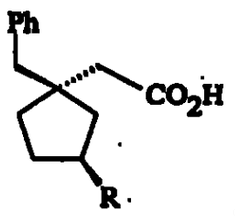


(24b) ; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las

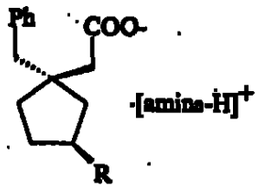


fórmulas (24a) y (24b)



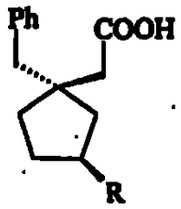
;

d) poner en contacto a los productos del Paso c) precedente, con una amina en un solvente, y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la



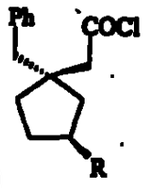
fórmula (25) como la sal de amina; y

e) convertir el producto del Paso d) en un ácido carboxílico



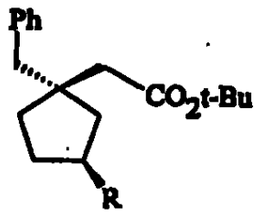
de la fórmula (26) ;

f) agregar cloruro de oxalilo a una mezcla del producto del Paso e), un solvente, y N,N-dimetilformamida (DMF), y agitar



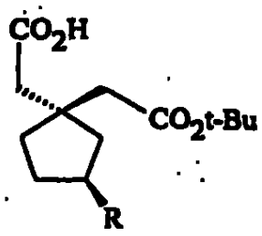
para producir el cloruro del ácido de la fórmula (34) ;

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de alcohol terc-butílico, un solvente, y una amina terciaria, y agitar



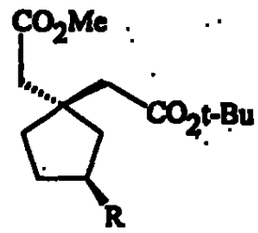
para producir el éster de la fórmula (35) ;

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono o acetato de etilo, y acetonitrilo, agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula

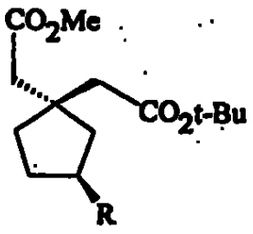


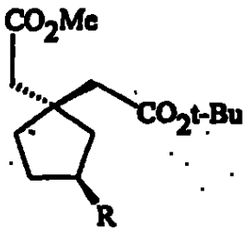
(36) ;

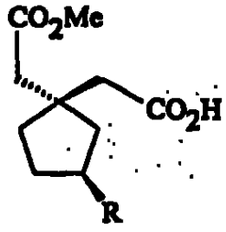
i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de un solvente, metanol y (trimetilsilil)diazometano, y agitar para



producir el bis éster de la fórmula (37) ; o agregar el producto del Paso h) a una mezcla de yodometano, un

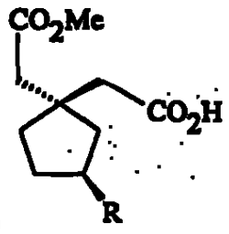
solvente, y una base, y agitar para producir el bis éster de la fórmula (37)  ;

j) agregar un ácido a una mezcla del producto del Paso i) y un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (38)  ;

k) agregar el producto del Paso j) a una mezcla de una base de amina terciaria, un solvente, y difenilfosforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula (39)  ; o agregar el producto del Paso j) precedente a cloroformato de etilo o cloroformato de isobutilo y una base en un solvente a una temperatura de -40°C a 78°C, y luego agregar una solución de azida de sodio en agua y tetrahidrofurano o acetona, y luego agregar tolueno o benceno,

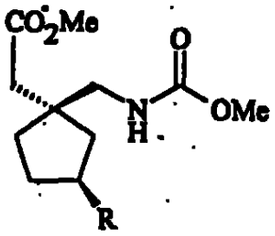
256

y refluir para producir el isocianato de la fórmula



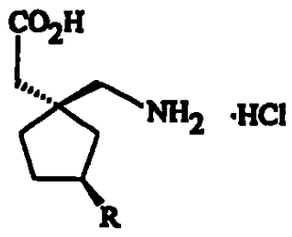
(39) ;

l) agregar el producto del Paso k) a una mezcla de un solvente y metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula



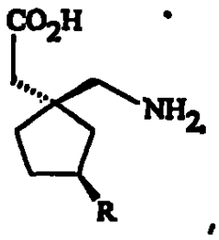
(40) ;

m) agregar el producto del Paso l) a una mezcla de un solvente y ácido clorhídrico, y agitar para producir un compuesto de la



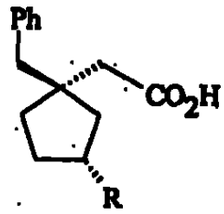
fórmula (IVa) ;

n) convertir el producto del Paso m) en un compuesto de la



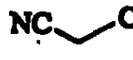
Fórmula IV , y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por medios conocidos.

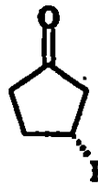
18. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (6)



(6)

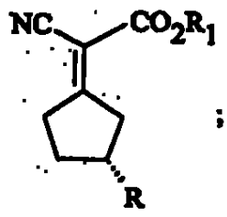
en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una



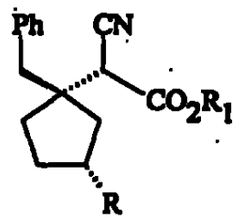
ciclopentanona quiral de la fórmula (1) , un solvente, un ácido carboxílico, y un catalizador de la reacción de

Knoevenagel, y agitar la mezcla en presencia de un medio para remover el agua, para producir el alqueno de la fórmula

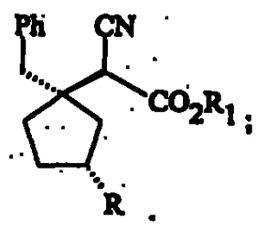


(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente, para producir los productos de adición de las fórmulas

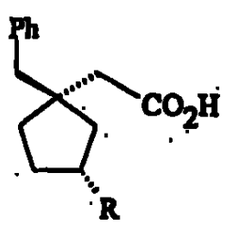


(3a) y (3b)

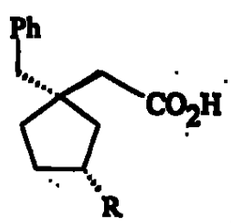


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio, en un solvente, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

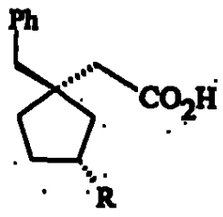
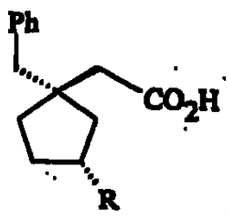


(4a) y (4b)

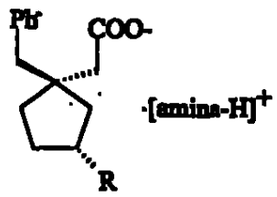


; o

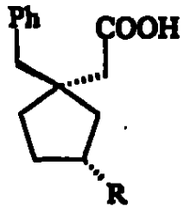
agregar los productos de paso b) precedente a una mezcla de ácidos y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las

fórmulas (4a)  y (4b)  ;

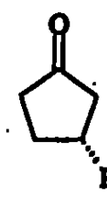
d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina en un solvente, y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la

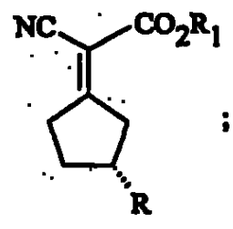
fórmula (5)  como la sal de amina;

e) convertir el producto del Paso d) en un ácido carboxílico

de la fórmula (6)  .

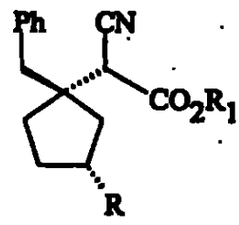
19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, y bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1)  , un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de terc-butilmetilo, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, éter etílico, acetato de etilo, hexanos, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etanol, terc-butanol, tolueno, benceno, xilenos, y n-heptano, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel seleccionado de β-alanina, acetato de amonio y piperidina, y agitar la mezcla en presencia de un medio para remover el agua seleccionado de destilación azeotrópica, tamices moleculares activados, sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, carbonato de sodio anhidro, carbonato de potasio anhidro, carbonato de cesio anhidro, ortoformato de trimetilo y ortoformato de trietilo, para producir el alqueno de la fórmula

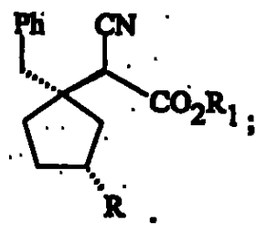


(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio, bromuro de bencilmagnesio, o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, benceno, 1,4-dioxano, hexanos, n-heptano, tolueno, éter dietílico, y éter de terc-butil metilo, para producir los productos de adición de las fórmulas

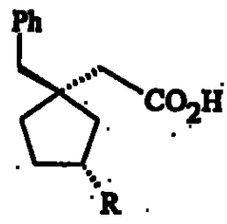


(3a) y (3b)

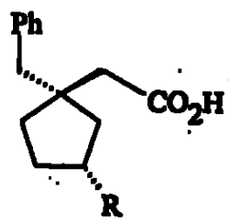


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio, en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metoxietilo, 1,4-dioxano, y dietilenglicol, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas

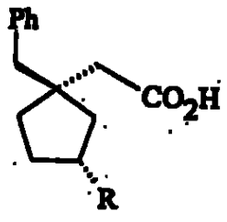


(4a) y (4b)

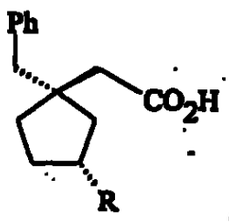


; o agregar los productos de paso b) precedente a una mezcla de ácidos seleccionados de HCl de 6-12 M, H_2SO_4 a 12 M, 10%-48% p/p de ácido bromhídrico y HBr en ácido acético acuoso, y agitar para

producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas (4a)

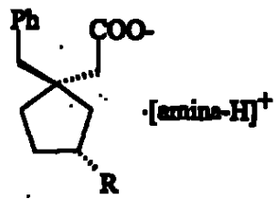


y (4b)

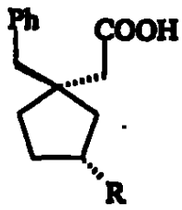


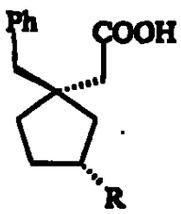
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con una amina seleccionada de (S)-α-metil-bencilamina, (R)-α-metil-bencilamina, (R)-(+)-1-(naftil)etilamina, (S)-(+)-1-(naftil)etilamina, (S)-(+)-1-(naftil)etilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, morfolina, N-metilforfolina, piperidina N-metilpiperidina, y piridina en un solvente seleccionado de N,N-dimetilformamida, cloroformo, benceno, xilenos, hexanos; acetona, etanol, metanol, iso-propanol, éter dietílico, diclorometano, benceno, tolueno, n-pentano, n-hexano, n-heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, éter de terc-butilmetilo, tetrahidrofurano, y 1,4-dioxano, y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido



de la fórmula (5) como la sal de amina; y

e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico acuoso, ácido acético acuoso, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético, y ácido clorhídrico disuelto en ácido acético y agua, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6) 

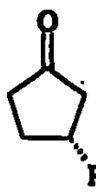
; o dividir el producto del Paso d) entre una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y un solvente seleccionado de cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, éter etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, y éter de terc-butilmetilo, y secar y evaporar la capa orgánica para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6) 

.

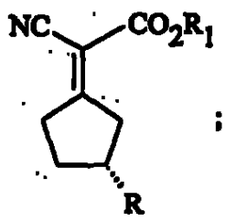
20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A) 

, en donde R_1 es etilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de

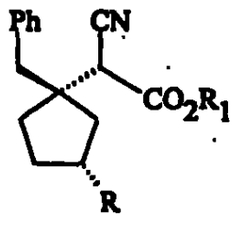


la fórmula (1) , tolueno, ácido acético, y un catalizador de la reacción de Knoevenagel que es acetato de amonio, y calentar la mezcla a reflujo sobre una trampa de Dean-Stark para producir el alqueno de la fórmula

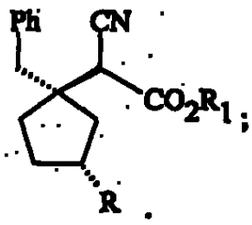


(2) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco de -100°C a 25°C, para producir los productos de adición de las fórmulas

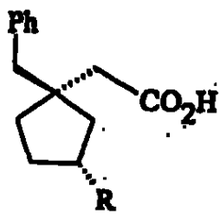


(3a) y (3b)

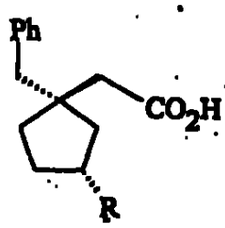


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol, y calentar la mezcla de 100°C a 200°C, y luego acidificar para producir los productos de hidrólisis de las fórmulas

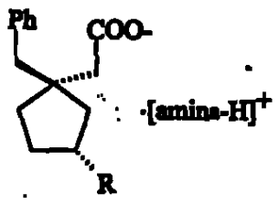


(4a) y (4b)



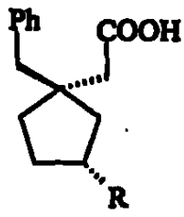
;

d) poner a los productos del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada desde acetato de etilo, para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5)



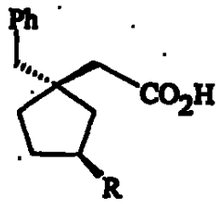
como la sal de (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



(6) .

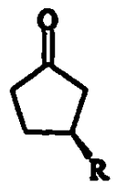
21. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (26)



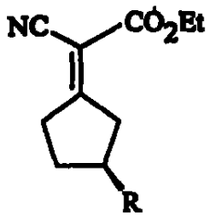
(26)

en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A) 

, en donde R_1 es alquilo o bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21) 

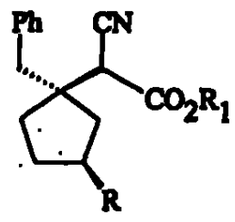
, un solvente, un ácido carboxílico y un catalizador de la reacción de Konoevenagel, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua para producir el alqueno de la fórmula



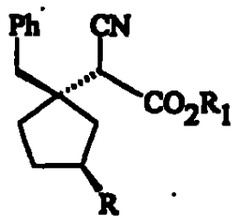
(22) ;

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio o yoduro de bencilmagnesio, en un

solvente para producir los productos de adición de las

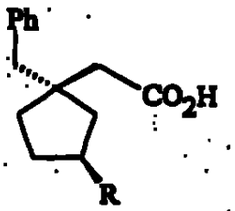


fórmulas (23a) y (23b)

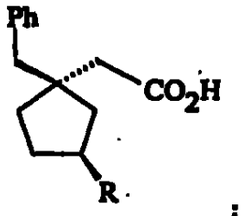


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, e hidróxido de cesio, y un solvente, y agitar, y luego acidificar para producir los

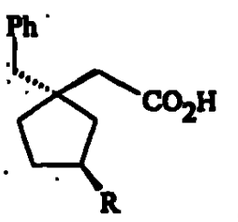


ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a) y

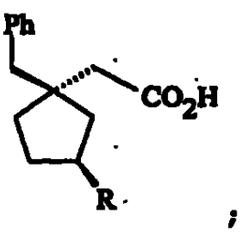


(24b) ; o

agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las

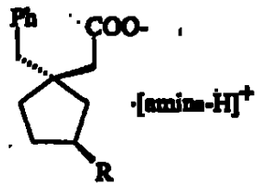


fórmulas (24a) y (24b)



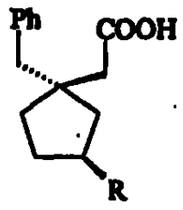
;

d) poner en contacto a los productos del Paso c) precedente, con una amina en un solvente, y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la



fórmula (25) como la sal de amina; y

e) convertir el producto del Paso d) en un ácido carboxílico

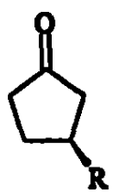


de la fórmula (26)

22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A) 

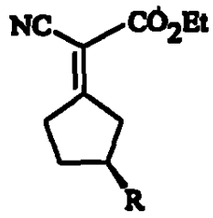
, en donde R_1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, y bencilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la



fórmula (21) , un solvente seleccionado de

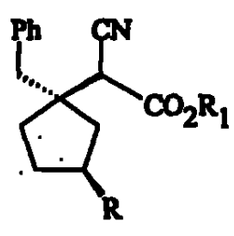
269

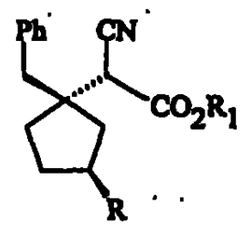
tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de terc-butilmetilo, cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, éter etílico, acetato de etilo, hexanos, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, etanol, terc-butanol, tolueno, benceno, xilenos, y n-heptano, ácido acético y un catalizador de la reacción de Konoevenagel seleccionado de β-alanina, acetato de amonio, y piperidina, y agitar la mezcla en la presencia de un medio para remover el agua seleccionado de destilación azeotrópica, tamices moleculares activados, sulfato de magnesio anhidro, carbonato de cesio anhidro, ortoformato de trimetilo y ortoformato de trietilo, para producir el alqueno de la

fórmula (22) 

;

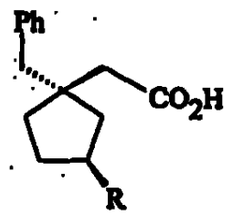
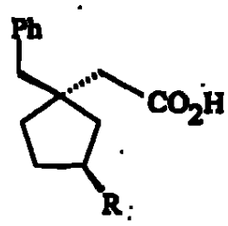
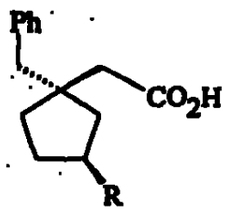
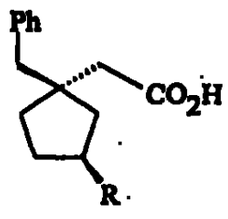
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio o yoduro de bencilmagnesio, en un solvente seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, hexanos, n-heptano, tolueno, éter dietílico y éter de terc-butil metilo para producir los productos de adición de las

fórmulas (23a) 

y (23b) 

;

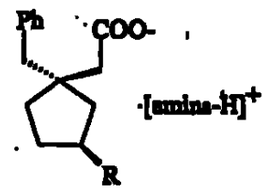
270

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, e hidróxido de cesio, en un solvente seleccionado de etilenglicol, éter de 2-metioxietilo, 1,4-dioxano, y dietilenglicol, y agitar la mezcla, y luego acidificar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a)  y (24b)  ; o agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de ácidos seleccionada de HCl de 6-12 M, H_2SO_4 12 M, 10%-48% p/p de ácido bromhídrico y HBr en ácido acético acuoso, y agitar para producir los ácidos carboxílicos de las fórmulas (24a)  y (24b)  ;

d) poner en contacto a los productos del Paso c) precedente, con una amina seleccionada de (S)-α-metil-bencilamina, (R)-α-metil-bencilamina, (R)-(+)-1-(naftil)etilamina, (S)-(+)-1-(naftil)etilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, bencilamina,dibencilamina, morfolina, N-metilforfolina, piperidina, N-metilpiperidina, y piridina en

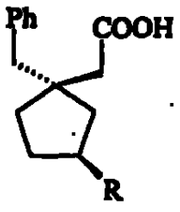
271

un solvente seleccionado de N,N-dimetilformamida, cloroformo, hexanos, acetona, etanol, metanol, iso-propanol, éter dietílico, diclorometano, benceno, tolueno, n-pentano, n-hexano, n-heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, éter de terc-butil metilo, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y recristalizar la sal así formada para producir el



diastereómero enriquecido de la fórmula (25) como la sal de amina; y

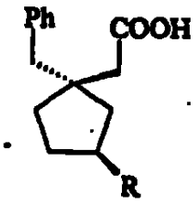
e) agregar el producto del Paso d) a una mezcla seleccionada de ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido acético acuoso, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético, ácido clorhídrico disuelto en ácido acético y agua, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26)



; o

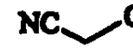
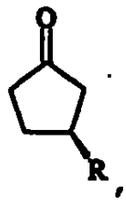
dividir el producto del paso d) entre una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y un solvente seleccionado de cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, éter etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno y éter de terc-butil

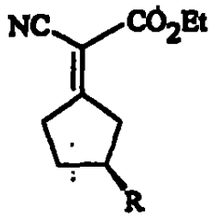
metilo, y secar y evaporar la capa orgánica para producir el



ácido carboxílico de la fórmula (26)

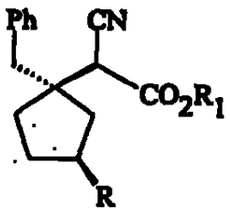
23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de la fórmula (A)  , en donde R_1 es etilo, a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21)  , tolueno, ácido acético y un catalizador de la reacción de Konoevenagel que es acetato de amonio, y calentar mezcla a reflujo sobre una trampa de Dean-Stark, para producir el alqueno de la fórmula (22)

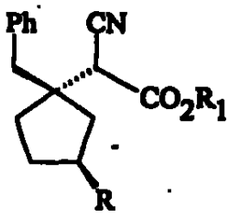


b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco de -100°C a

-20°C, para producir los productos de adición de las fórmulas

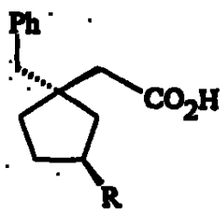


(23a) y (23b)

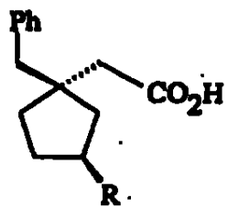


;

c) agregar los productos del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol, y calentar de 100°C a 200°C, y luego acidificar para producir los productos de hidrólisis de las fórmulas (24a)



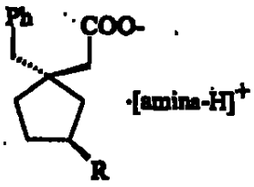
y (24b)



;

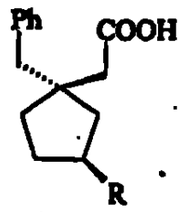
d) poner en contacto a los productos del Paso c) precedente, con (S)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada desde acetato de etilo, para

producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (25)

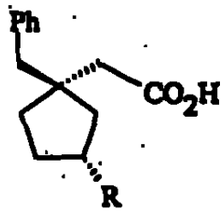


como la sal de (R)-α-metil-bencilamina; y

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula



(26)

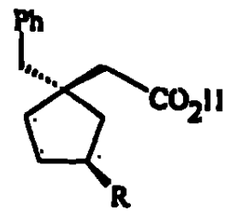


24. Un compuesto de la fórmula (6) , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y sales farmacéuticamente aceptables de él.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R es alquilo de C_1-C_{10}.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivndicación 24, en donde R se selecciona de metilo, etilo y n-propilo.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, denominado ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclpentil)-acético.

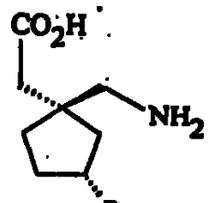


28. Un compuesto de la fórmula (26) , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y las sales farmacéuticamente aceptables de él.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde R es alquilo de C_1-C_{10}.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde R se selecciona de metilo, etilo y n-propilo.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, denominado ácido ((1R,3S)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético.



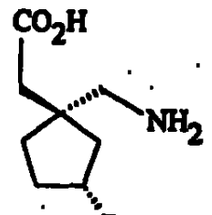
32. Un compuesto de la fórmula I , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacéuticamente aceptables de él, preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 1.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en donde R se selecciona de metilo, etilo, y n-propilo.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, seleccionado de:

Ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético; y

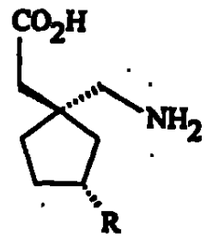
Clorhidrato del ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético.



35. Un compuesto de la Fórmula II , en donde R alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacuticamente aceptables de él, preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 5.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en donde R se selecciona de metilo, etilo, y n-propilo.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, seleccionado de:
Ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético; y
Clorhidrato del ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético.

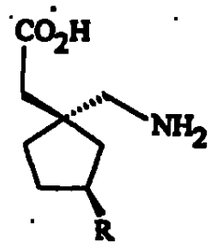


38. Un compuesto de la Fórmula II , en donde R alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacuticamente aceptables de él, preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 9.

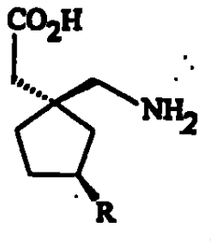
39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38, en donde R se selecciona de metilo, etilo y n-propilo.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38, seleccionado de ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metilciclopentil)-acético y clorhidrato del ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético.

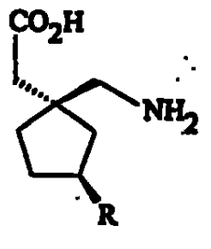
278



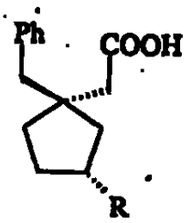
41. Un compuesto de la Fórmula III , en donde R alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacuticamente aceptables de él, preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 15.



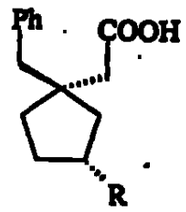
42. Un compuesto de la Fórmula IV , en donde R alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacuticamente aceptables de él, preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 16.



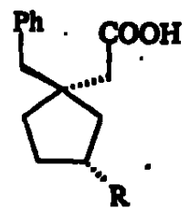
43. Un compuesto de la Fórmula IV , en donde R alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacuticamente aceptables de él, preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 17.



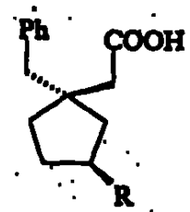
44. Un compuesto de la fórmula (6) , en donde R alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacuticamente aceptables de él, preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 18.

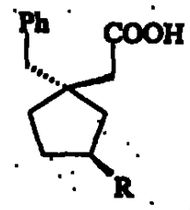


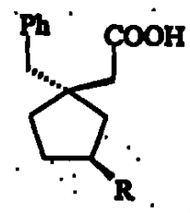
45. Un compuesto de la fórmula (6) , en donde R alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacuticamente aceptables de él, preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 19.



46. Un compuesto de la fórmula (6) , en donde R alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacuticamente aceptables de él, preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 20.

47. Un compuesto de la fórmula (26)  , en donde R alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacuticamente aceptables de él, preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 21.

48. Un compuesto de la fórmula (26)  , en donde R alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacuticamente aceptables de él, preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 22.

49. Un compuesto de la fórmula (26)  , en donde R alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10} y sales farmacuticamente aceptables de él, preparado de acuerdo con el proceso de la reivindicación 23.

50. Un compuesto seleccionado de:

etil éster del ácido E-ciano((R)-3-metil-ciclopentilideno)-acético;

etil éster del ácido Z-ciano-((R)-3-metil-ciclopentilideno)-acético;

étil éster del ácido (R)-((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético;

etil éster del ácido (S)-((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético;

etil éster del ácido (R)-((1R,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético;

etil éster del ácido (S)-((1R,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-ciano-acético;

((1S,3R)-1-Isocianatometil-3-metil-ciclopentilmetil)-benceno;

metil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentilmetil)-carbámico;

ácido [(1S,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético;

metil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético;

ácido (1S,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil)-acético;

metil éster del ácido ((1R,3R)-1-isocianatometil-3-metil-ciclopentil)-acético;

282

metil éster del ácido [(1R,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético;

terc-butil éster del ácido ((1S,3R)-1-bencil-3-metil-ciclopentil)-acético;

terc-butil éster del ácido [(1S,3R)-1-carboximetil-3-metil-ciclopentil]-acético;

terc-butil éster del ácido [(1S,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil]-acético;

ácido ((1R,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil)-acético;

metil éster del ácido ((1S,3R)-1-isocianatometil-3-metil-ciclopentil)-acético; y

metil éster del ácido [(1S,3R)-1-(metoxicarbonilamino-metil)-3-metil-ciclopentil]-acético.

51. Un compuesto seleccionado de:

ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético;

clorhidrato del ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético;

ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-etil-ciclopentil)-acético;

clorhidrato del ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-etil-ciclopentil)-acético;

ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-propil-ciclopentil)-acético; y

clorhidrato del ácido ((1R,3R)-1-aminometil-3-propil-ciclopentil)-acético.

283

52. Un compuesto seleccionado de:

ácido ((1S,3R)-1-aminomtil-3-metil-ciclopentil)-acético;

clorhidrato del ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-metil-ciclopentil)-acético;

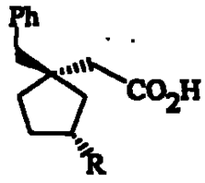
ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-etil-ciclopentil)-acético;

clorhidrato del açido ((1S,3R)-1-aminometil-3-etil-ciclopentil)-acético;

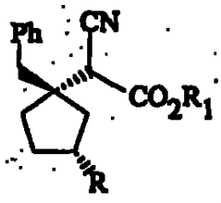
ácido ((1S,3R)-1-aminometil-3-propil-ciclopentil)-acético; y

clorhidrato del açido ((1S,3R)-1-aminometil-3-propil-ciclopentil)-acético.

53. Un proceso para la preparación de un compuesto de la

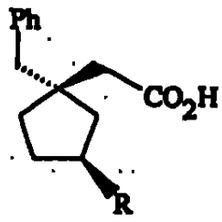


fórmula (4a) en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, que comprende, hidrolizar un compuesto

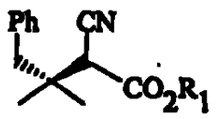


de la fórmula (3a) , en donde R_1 es H, alquilo o bencilo.

54. Un proceso para la preparación de un compuesto de la

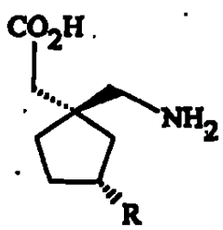


fórmula (24a) , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, que comprende, hidrolizar un compuesto

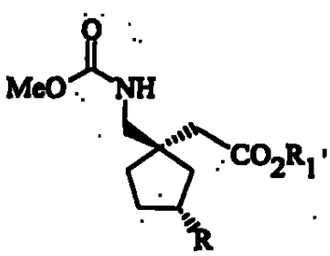


de la fórmula (23a) , en donde R_1 es H, alquilo o bencilo.

55. Un proceso para la preparación de un compuesto de la

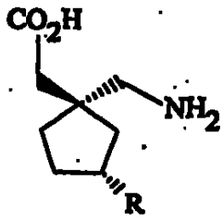


Fórmula I , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y una sal farmacéuticamente aceptable de él, que comprende, hidrolizar un compuesto de la fórmula

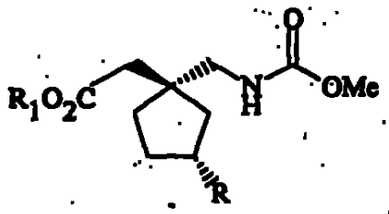


(41) , en donde R_1 es H, alquilo o bencilo, y poner en contacto, si desea, al producto con un ácido o una base.

56. Un proceso para la preparación de un compuesto de la

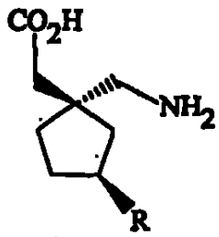


Fórmula II , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y una sal farmacéuticamente aceptable de él, que comprende, hidrolizar un compuesto de la fórmula

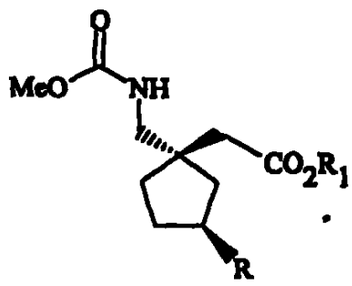


(42) , en donde R_1 es H, alquilo, o benciló, y poner en contacto, si se desea, al producto con un ácido o una base.

57. Un proceso para la preparación de un compuesto de la

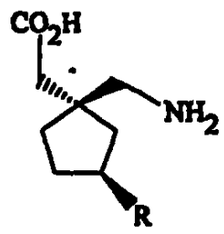


Fórmula III , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y una sal farmacéuticamente aceptable de él, que comprende, hidrolizar un compuesto de la fórmula

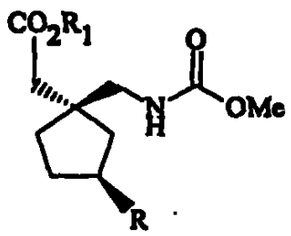


(43) , en donde R_1 es H, alquilo, o bencilo, y poner en contacto, si se desea, al producto con un ácido o una base.

58. Un proceso para la preparación de un compuesto de la



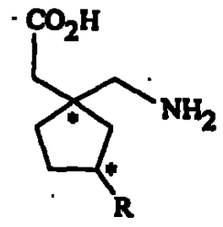
Fórmula IV , en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}, y una sale farmacéuticamente aceptable de él, que comprende, hidrolizar un compuesto de la fórmula



(45) , en donde R_1 es H, alquilo, o bencilo, y poner en contacto, si se desea, al producto con un ácido o una base.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención es una vía hacia isómeros de anillos de 5 miembros 3-sustituidos estereoespecíficos de la fórmula



Los productos finales son útiles como agentes en el tratamiento de la epilepsia, los ataques de desvanecimiento, la hipocinesia, los trastornos craneales, los trastornos neurodegenerativos, la depresión, la ansiedad, el pánico, el dolor, los trastornos neuropatológicos, los trastornos gastrointestinales tales como el síndrome de intestino irritable (IBS), la inflamación especialmente la artritis, los trastornos del sueño, el síndrome premenstrual, y los accesos de calor.

La invención proporciona vías novedosas para sintetizar estereoselectivamente, análogos de gabapentina (Neurontin®) de las Fórmulas I, II, III y IV

A0000126-01E

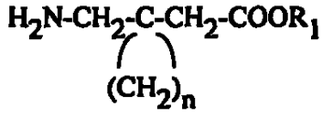
NOVEL METHOD FOR THE STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF CYCLIC AMINO ACIDS

DM_FILE/PD A0000126PCT

NOVEL METHOD FOR THE STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF CYCLIC AMINO ACIDS

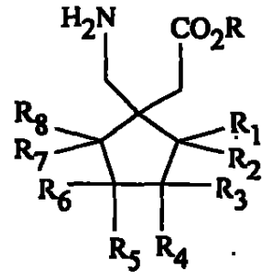
BACKGROUND OF THE INVENTION

Compounds of formula



wherein R_1 is hydrogen or a lower alkyl radical and n is 4, 5, or 6 are known in United States Patent Number 4,024,175 and its divisional United States Patent Number 4,087,544. The uses disclosed are: protective effect against cramp induced by thiosemicarbazide; protective action against cardiazole cramp; the cerebral diseases, epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, and cranial traumas; and improvement in cerebral functions. The compounds are useful in geriatric patients. The patents are hereby incorporated by reference.

United States Serial Number 09/485,382 filed February 8, 2000 teaches in part compounds of Formula I

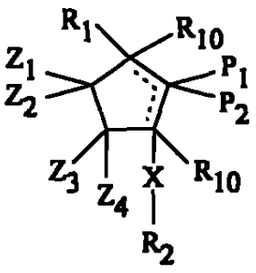


I

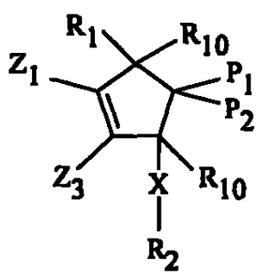
or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R is hydrogen or a lower alkyl; and R_1 to R_8 are each independently selected from hydrogen, straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms, phenyl, benzyl, fluorine, chlorine, bromine, hydroxy, hydroxymethyl, amino, aminomethyl, trifluoromethyl, $-CO_2H$, $-CO_2R_{15}$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2R_{15}$, $-OR_{15}$ wherein R_{15} is a straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbons, phenyl, or benzyl, and R_1 to R_8 are not

simultaneously hydrogen. This patent application is hereby incorporated by reference.

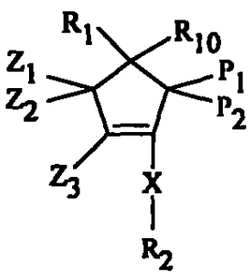
United States Patent Number 5,929,116 describes endothelin antagonists of formulas



(I)



(II) and



(III)

wherein

R_1 is $-X(CH_2)_nAr$;

R_2 is Ar;

P_1 is $-X(CH_2)_nR_8$;

P_2 is $-X(CH_2)_nR_8$, or $-XR_9Y$;

R_3 and R_5 are independently hydrogen, R_{11}, OH, C_{1-8} alkoxy, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, CF_3, $NHCOR_6$, $-R_{11}CO_2R_7$, $-XR_9-Y$, or $-X(CH_2)_nR_8$ wherein each methylene group within $-X(CH_2)_nR_8$ may be unsubstituted or substituted by one or two $-(CH_2)_nAr$ groups;

R_4 is hydrogen, R_{11}, OH, C_{1-5} alkoxy, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, Br, F, I, Cl, or $NHCOR_6$ wherein the C_{1-5} alkoxy may be unsubstituted or substituted by OH, methoxy, or halogen;

R_6 is independently hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R_7 is independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, or $(CH_2)_nAr$;

R_8 is hydrogen, R_{11}, CO_2R_7, PO_3H_2, $SO_2NR_7R_{11}$, $NR_7SO_2R_{11}$, $P(O)(OH)R_7$, CN, $-C(O)N(R_6)_2$, tetrazole, or OR_6;

R_9 is C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, or phenyl, all of which may be unsubstituted or substituted by one or more OH, $N(R_6)_2$, COOH, >C=O, halogen, or XC_{1-5} alkyl;

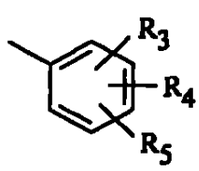
R_{10} is R_3 or R_4;

R_{11} is C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, all of which may be unsubstituted or substituted by one or more OH, CH_2OH, $N(R_6)_2$, or halogen;

X is $(CH_2)_n$, O, NR_6, or $S(O)_q$;

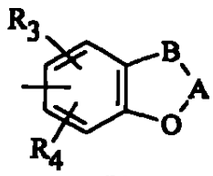
Y is CH_3 or $X(CH_2)_nAr$;

Ar is:



(a)

or



(b)

or

naphthyl, indolyl, pyridyl, thienyl, oxazolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, thiazolidinyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolyl, or pyrimidyl; all of which may be unsubstituted or substituted by one or more R_3 or R_4 groups;

A is >C=O, or $[C(R_6)_2]_m$;

B is $-CH_2-$ or -O-;

Z_1, Z_2, Z_3, and Z_4 are independently hydrogen, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, OH, C_{1-8} alkoxy, $S(O)_qC_{1-8}$ alkyl, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, $NHCOR_6$, $-X(CH_2)_nR_8$, XR_9Y, phenyl, benzyl, or C_{3-6} cycloalkyl wherein the C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, or C_{2-8} alkynyl may be optionally substituted by COOH, OH, $CO(CH_2)_nCH_3$, $CO(CH_2)_nCH_2N(R_6)_2$, or halogen;

q is zero, one, or two;

n is an integer from 0 to 6;

m is 1, 2, or 3;

and the dotted line in Formula (I) indicates the optional presence of a double bond; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; provided that

- when the optional double bond is present, there is only one R_{10}, there is no P_1, and P_2 is not NR_6R_9Y;

- X is not NR_6, and Z_3 is not OH or $N(R_6)_2$ in Formula (III);
- Z_1 and Z_3 are not OH, $N(R_6)_2$, or Iodine in Formula (II);
- when the optional double bond is present in Formula (I) and $X\text{-}R_2$ is attached to the double bond, X is not NR_6;
- when the optional double bond is present in Formula (I) and R_1 is attached directly to the double bond, R_1 is not NR_6Ar;
- when R_3, R_5, Z_1, Z_2, or Z_3 is $X(CH_2)_nR_8$ and n is not zero, X is oxygen or NR_6 when R_8 is OR_6 or CO_2H.

Also included in the invention are pharmaceutically acceptable salts of the active compounds.

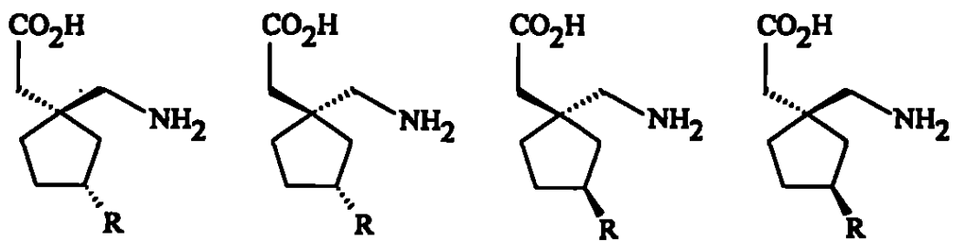
Most or all of the desired pharmacological activity of a compound comprised of two or more stereoisomers frequently resides in just one of the stereoisomers. The other stereoisomer(s) typically is inactive at best or exhibits undesirable side effects such as, for example, toxicity. Therefore where a compound is comprised of two or more stereoisomers, it is important, and sometimes mandatory, to develop a method of selectively preparing the beneficial stereoisomer in a form that is free from, or almost free from, contamination by the other inactive or harmful stereoisomer(s). However, usually it is very difficult to discover a method for the preparation of a beneficial stereoisomer in a form that is free from, or almost free from, contamination by the other inactive or harmful stereoisomer(s). Unexpectedly, we have invented novel preparations of certain important 3-substituted cyclopentyl-containing, amino acid analogs of gabapentin, a marketed anticonvulsant, which provide the desirable stereoisomers with a high degree of stereochemical purity.

None of the above teach the synthesis of the instant invention.

SUMMARY OF THE INVENTION

The instant invention encompasses novel synthetic routes for the preparation of important 3-substituted cyclopentyl-based analogs of gabapentin and pharmaceutically acceptable salts thereof. Gabapentin, marketed under the

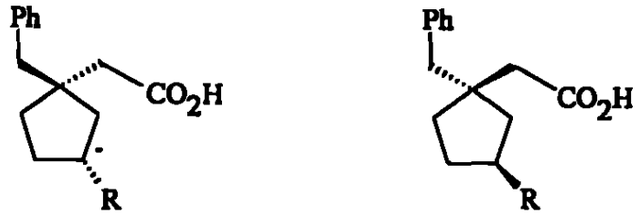
trade name Neurontin® for the treatment of seizure disorders, particularly epilepsy, provides well-known medical benefits to patients in need of such treatment. The instant invention encompasses novel synthetic routes for the preparation of 3-substituted cyclopentyl-based analogs of gabapentin and pharmaceutically acceptable salts thereof that enable the synthesis of each stereoisomer of these analogs with a high degree of stereochemical purity. These routes provide access to pure stereoisomers of Formulas I, II, III, and IV



I II III IV

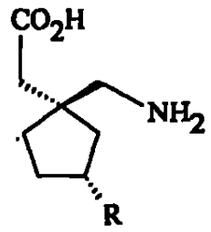
wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl.

Further, the invention encompasses the key intermediates of formulas (6) and (26). Still further, the invention provides novel synthetic routes for the preparation of compounds of formulas (6) and (26). The routes enable the synthesis of each stereoisomer of compounds of formulas (6) and (26) with a high degree of stereochemical purity. These routes provide access to pure stereoisomers of formulas (6) and (26) wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl.



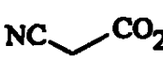
(6) (26)

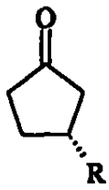
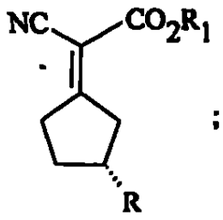
The invention provides a process for the preparation of a compound of Formula I



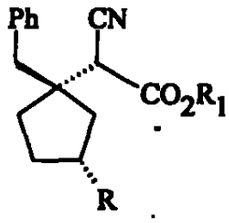
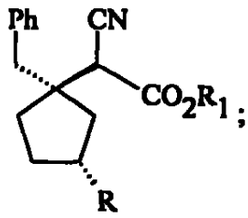
I

wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

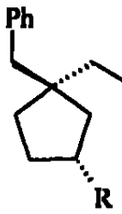
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)

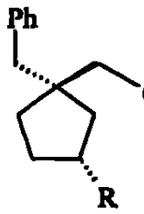
 , a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (2)  ;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition products of formulas (3a)

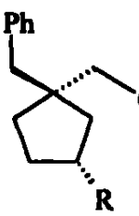
 and (3b)  ;

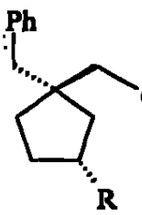
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, or cesium hydroxide in a solvent and stirring, and then acidifying to produce the

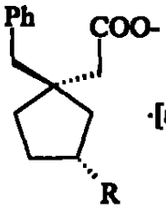
carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)

 ; or

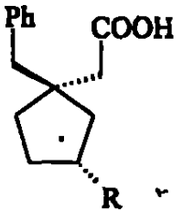
adding the products of Step b) above to an acid mixture and stirring to

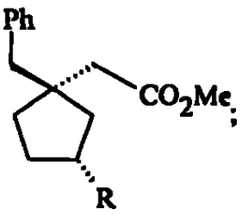
produce the carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)

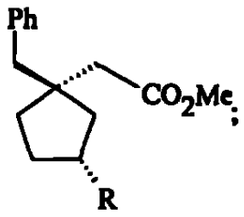
 ;

d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt;

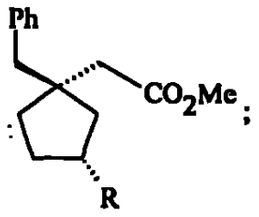
e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (6)

 ;

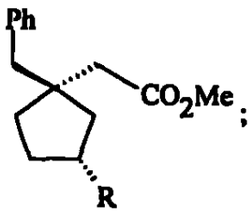
f) adding the product of Step e) to a mixture of iodomethane, a solvent, and a base, and stirring to produce the ester of formula (7)  ;

or adding the product of Step e) to methanol and an acid to produce the ester of formula (7)  ;

or adding the product of Step e) above to trimethylsilyldiazo-methane and methanol in a solvent to produce the ester of formula (7)

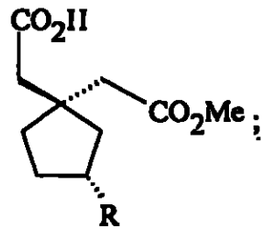
 ;

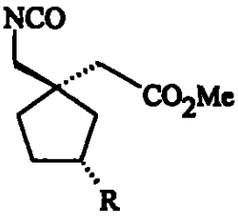
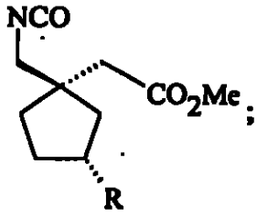
or adding the product of Step e) to a solution of diazomethane or trimethylsilyl-diazomethane in a solvent to produce ester of formula (7)

 ;

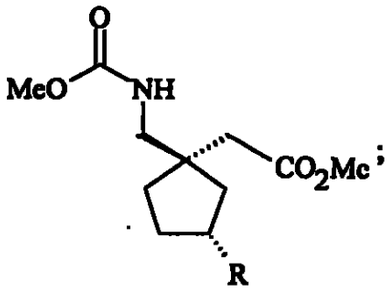
g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III)

chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (8)

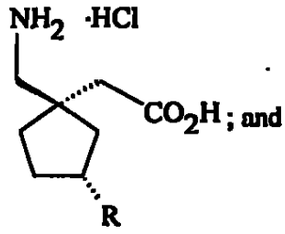


h) adding the product of Step g) to a mixture of a tertiary amine base, a solvent, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring to produce the isocyanate of formula (9)  ; or adding the product of Step g) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base in a solvent at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce the isocyanate of formula (9)  ;

i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent and methanol, and stirring to produce the carbamate of formula (10)

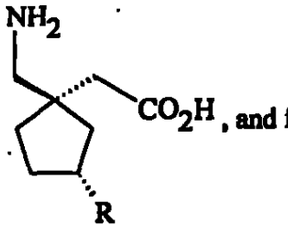


j) adding the product of Step i) to a mixture of a solvent and aqueous hydrochloric acid, and stirring to produce a compound of formula (Ia)



; and

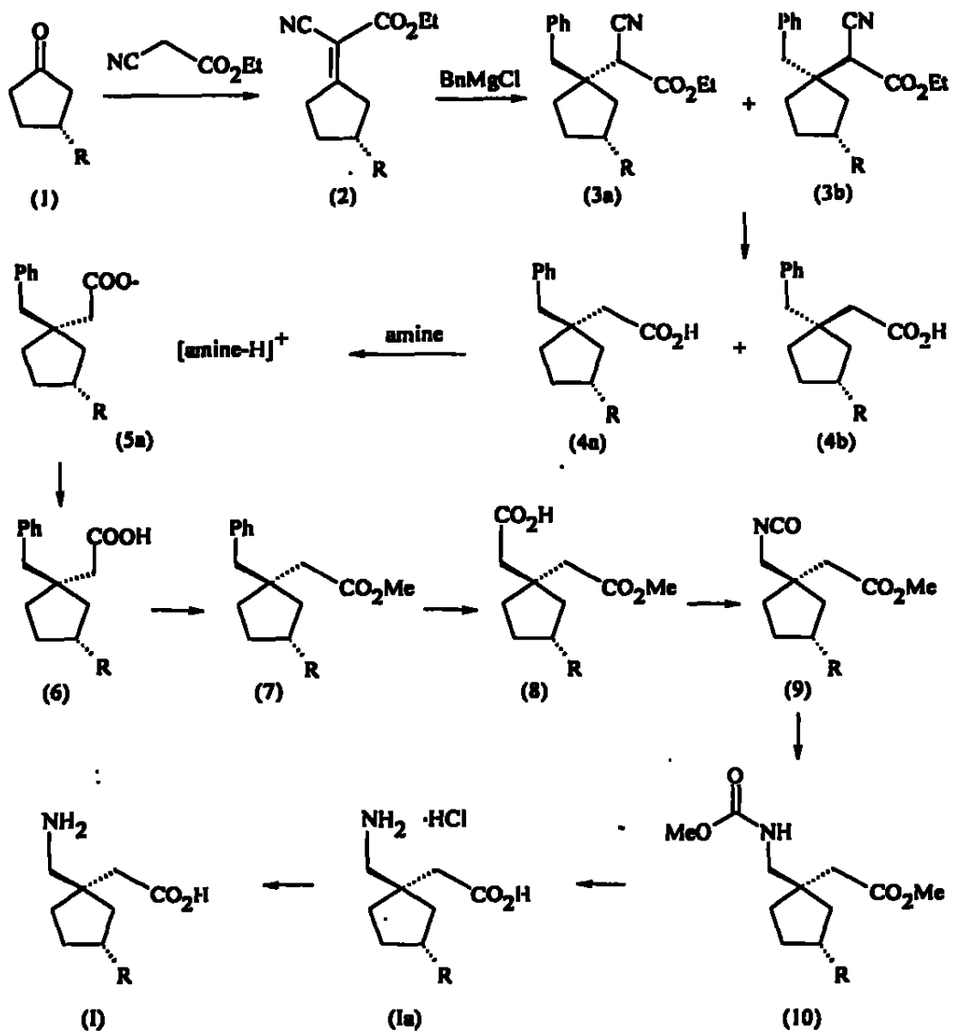
k) converting the product of Step j) to a compound of formula (I)



, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

This process is outlined in Scheme 1.

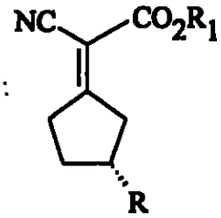
Scheme 1

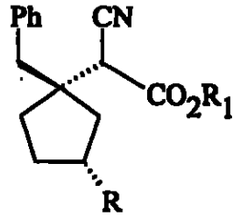


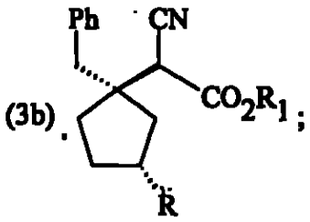
Preferred is a process for the preparation of a compound of Formula I wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A) $NC\diagup\!\!\diagdown CO_2R_1$ wherein R_1 is selected from methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and benzyl to a mixture of a chiral cyclopentanone of

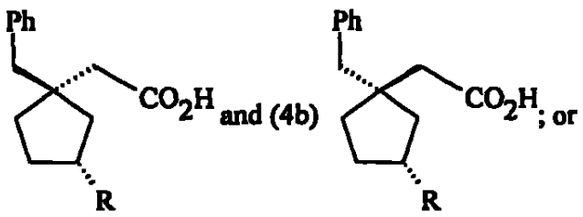
formula (1)  , a solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butylmethylether, chloroform, dichloromethane, acetonitrile, ethyl ether, ethyl acetate, hexanes, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, ethanol, *tert*-butanol, toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst selected from β-alanine, ammonium acetate, and piperidine, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water selected from azeotropic distillation, activated molecular sieves, anhydrous magnesium sulfate, anhydrous sodium sulfate, anhydrous sodium carbonate, anhydrous potassium carbonate, anhydrous cesium carbonate, trimethyl orthoformate, and triethyl orthoformate to produce the alkene of formula (2)

 ;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide in a solvent selected from tetrahydrofuran, benzene, 1,4-dioxane, hexanes, *n*-heptane, toluene, diethyl ether, and *tert*-butyl methyl ether to produce the addition products of formulas (3a)  and

 ;

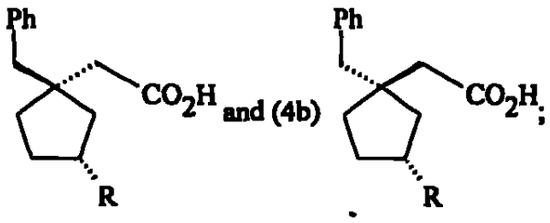
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, and diethylene glycol, and stirring the mixture, and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (4a)



; or

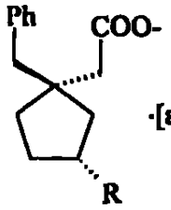
adding the products of Step b) above to an acid mixture selected from 6-12 M HCl, 12 M H_2SO_4, 10%-48% wt/wt hydrobromic acid, and HBr in aqueous acetic acid, and stirring to produce the carboxylic acids of

formulas (4a)

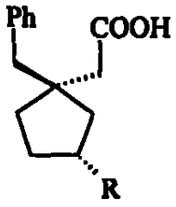


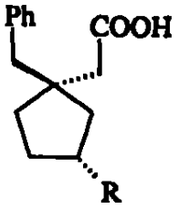
;

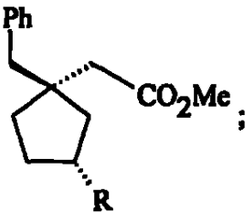
d) contacting the products of Step c) above with an amine selected from (S)-α-methyl-benzylamine, (R)-α-methyl-benzylamine, (R)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, (S)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, dibenzylamine, morpholine, N-methylmorpholine, piperidine, N-methylpiperidine, and pyridine in a solvent selected from N,N-dimethylformamide, chloroform, benzene, xylenes, hexanes, acetone, ethanol, methanol, *iso*-propanol, diethyl ether, dichloromethane, benzene, toluene, n-pentane, n-hexane, n-heptane, ethyl acetate, acetonitrile, *tert*-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane, and recrystallizing the salt so formed to

produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$

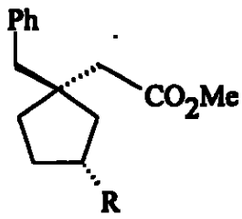
as the amine salt;

e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, aqueous sulfuric acid, aqueous acetic acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, or hydrochloric acid dissolved in acetic acid to which water is added and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)  ; or

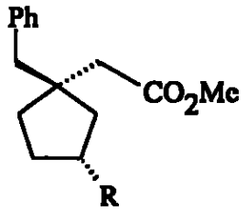
partitioning the product of Step d) between a mixture of aqueous hydrochloric acid and a solvent selected from chloroform, dichloromethane, ethyl acetate, ethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, and *tert*-butylmethylether, and drying and evaporating the organic layer to produce the carboxylic acid of formula (6)  ;

f) adding the product of Step e) above to a mixture of iodomethane, a solvent selected from dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, toluene, and 1,4-dioxane, and a base selected from 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), diisopropylethylamine, triethylamine, and 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), and stirring at a temperature of from -40°C to 110°C to produce the ester of formula (7)  ;

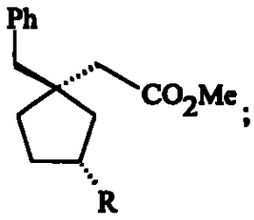
or adding the product of Step e) above to a mixture of methanol and concentrated sulphuric acid, concentrated hydrochloric acid, or hydrogen chloride at a temperature of from 0°C to 100°C to produce the ester of

formula (7) 

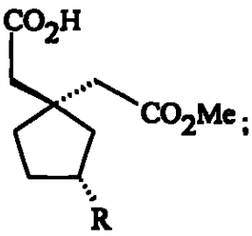
; or adding the product of Step e) above to trimethylsilyldiazomethane and methanol in benzene or toluene at a temperature of from -40°C to 100°C to produce the ester of formula (7)



; or adding the product of Step e) above to diazomethane or trimethylsilyldiazomethane in a solvent selected from benzene, toluene, dichloromethane, and diethyl ether at a temperature of from -40°C to 40°C to give a compound of formula (7)



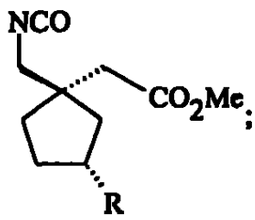
;

g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring at a temperature from -40°C to 80°C to produce the carboxylic acid of formula (8) 

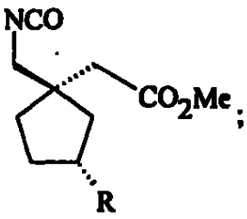
;

h) adding the product of Step g) above to a mixture of a base selected from triethylamine and diisopropylethylamine, a solvent selected from toluene,

benzene, xylenes, tetrahydrofuran, diethyl ether and *n*-heptane, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring at a temperature of from 0°C to 150°C to produce the isocyanate of formula (9)

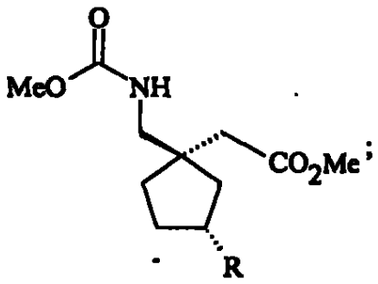


; or adding the product of Step g) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate, a base selected from triethylamine and diisopropylethylamine, and a solvent selected from tetrahydrofuran, acetone, and diethyl ether at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce the isocyanate of formula (9)



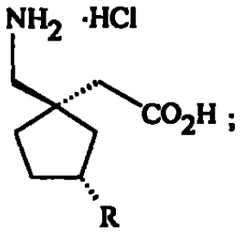
;

i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent selected from toluene, benzene, xylenes and *n*-heptane, and methanol, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the carbamate of formula (10)

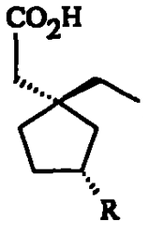


;

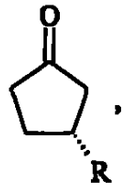
j) adding the product of Step i) to a mixture of a solvent selected from water, acetic acid, and 1,4-dioxane, and aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M, and stirring at a temperature from

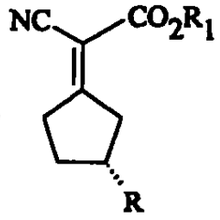
0°C to 115°C to produce a compound of formula Ia  ;

and

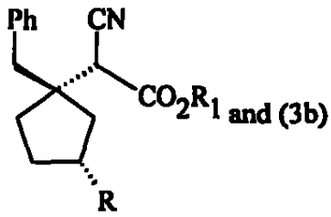
k) converting the product of Step j) to a compound of Formula I  , and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

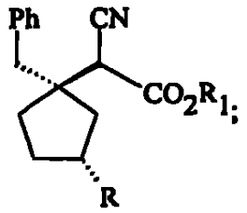
More preferred is a process for the preparation of a compound of Formula I wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is ethyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)  ,

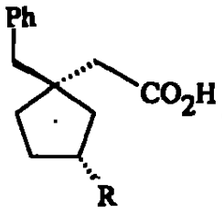
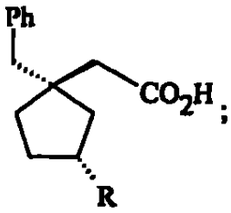
toluene, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst which is ammonium acetate, and heating the mixture at reflux over a Dean-Stark trap to produce the alkene of formula (2)  ;

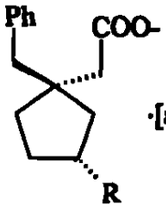
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to 25°C to produce the addition

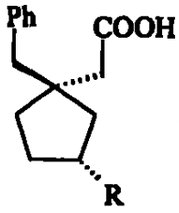
products of formulas (3a)  and (3b)

 ;

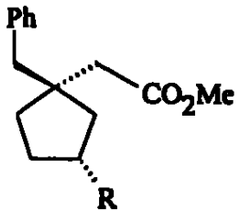
c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol, and heating the mixture at 100°C to 200°C, and then acidifying to produce the hydrolysis products of

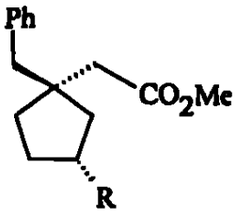
formulas (4a)  and (4b)  ;

d) contacting the products of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

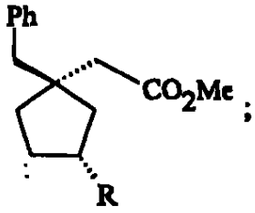
e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)  ;

f) adding the product of Step e) to a mixture of iodomethane, dichloromethane, and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), and

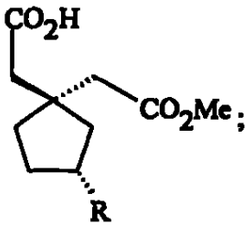
stirring to produce the ester of formula (7)  ; or adding

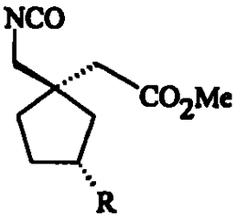
the product of Step e) to methanol and concentrated sulfuric acid to produce the ester of formula (7)  ; or adding the

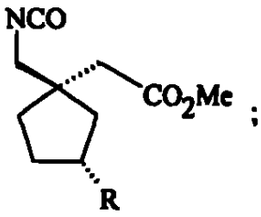
product of Step e) to a solution of diazomethane or trimethylsilyl-diazomethane in dichloromethane to produce the ester of formula (7)

 ;

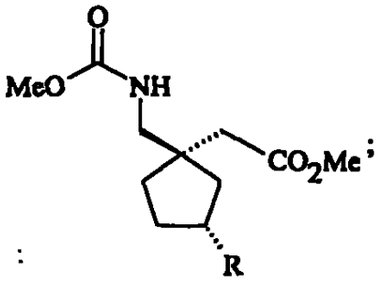
g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (8)

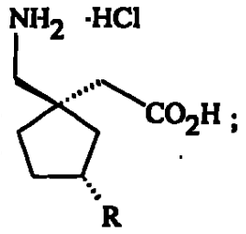
 ;

h) adding the product of Step g) to a mixture of triethylamine, toluene, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and refluxing to produce the isocyanate of formula (9)  ; or adding the product of

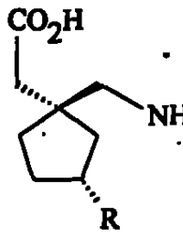
Step g) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and triethylamine in tetrahydrofuran at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce ester of formula (9)  ;

i) adding the product of Step h) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (10)



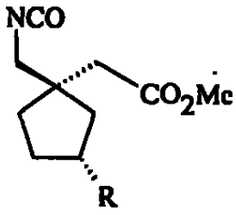
j) adding the product of Step i) to a mixture of 1,4-dioxane and aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M, and stirring to produce a compound of formula Ia  ;

k) converting the product of Step j) to a compound of Formula I

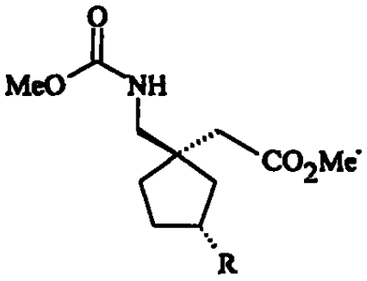


, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

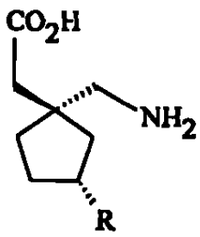
Also preferred is a process for the preparation of a compound of Formula I as described above, further characterized in that the intermediate

product (9)  formed is reacted, without isolation, with

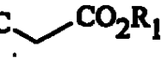
methanol to produce the carbamate of formula (10)

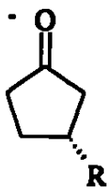


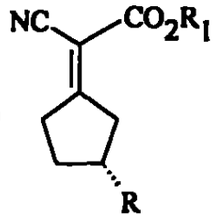
Further, the invention provides a process for the preparation of a compound of Formula II

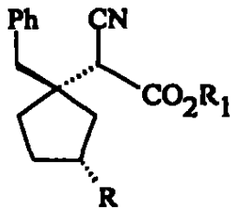
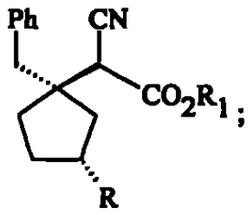
 II

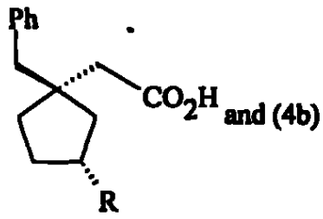
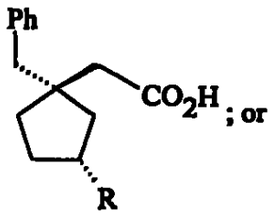
wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

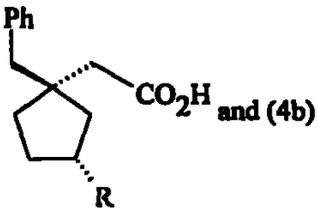
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of

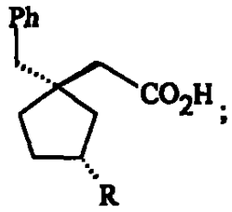
formula (1)  , a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel

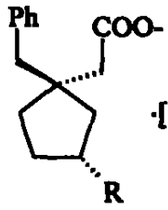
reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (2)  ;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition products of formulas (3a)  and (3b)  ;

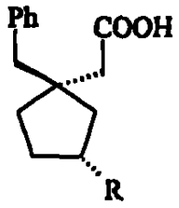
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide and a solvent, and stirring, and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)  ; or

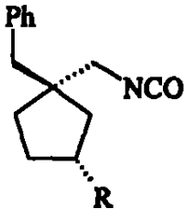
adding the products of Step b) above to an acid mixture and stirring to produce the carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)

 ;

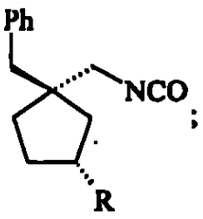
d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

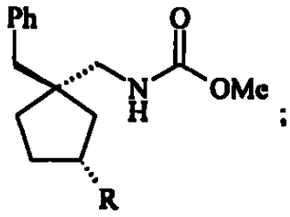
e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (6)

 ;

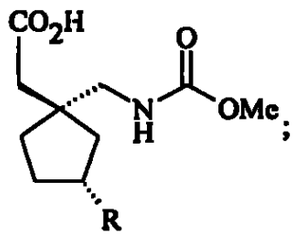
f) adding the product of Step e) to a mixture of a tertiary amine base, a solvent, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring to produce the isocyanate of formula (11)  ; or adding the product of Step e) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base in a solvent at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed

by adding toluene or benzene, and refluxing to produce isocyanate of

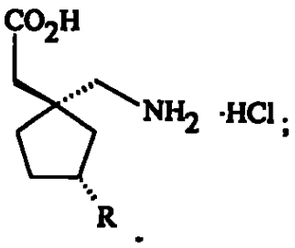
formula (11)  ;

g) adding the product of Step f) to a mixture of a solvent and methanol, and stirring to produce the carbamate of formula (12)  ;

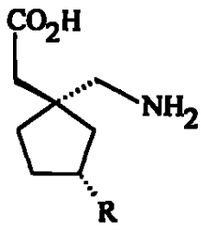
h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of

formula (13)  ;

i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent and aqueous hydrochloric acid, and stirring to produce a compound of formula (IIa)

 ;

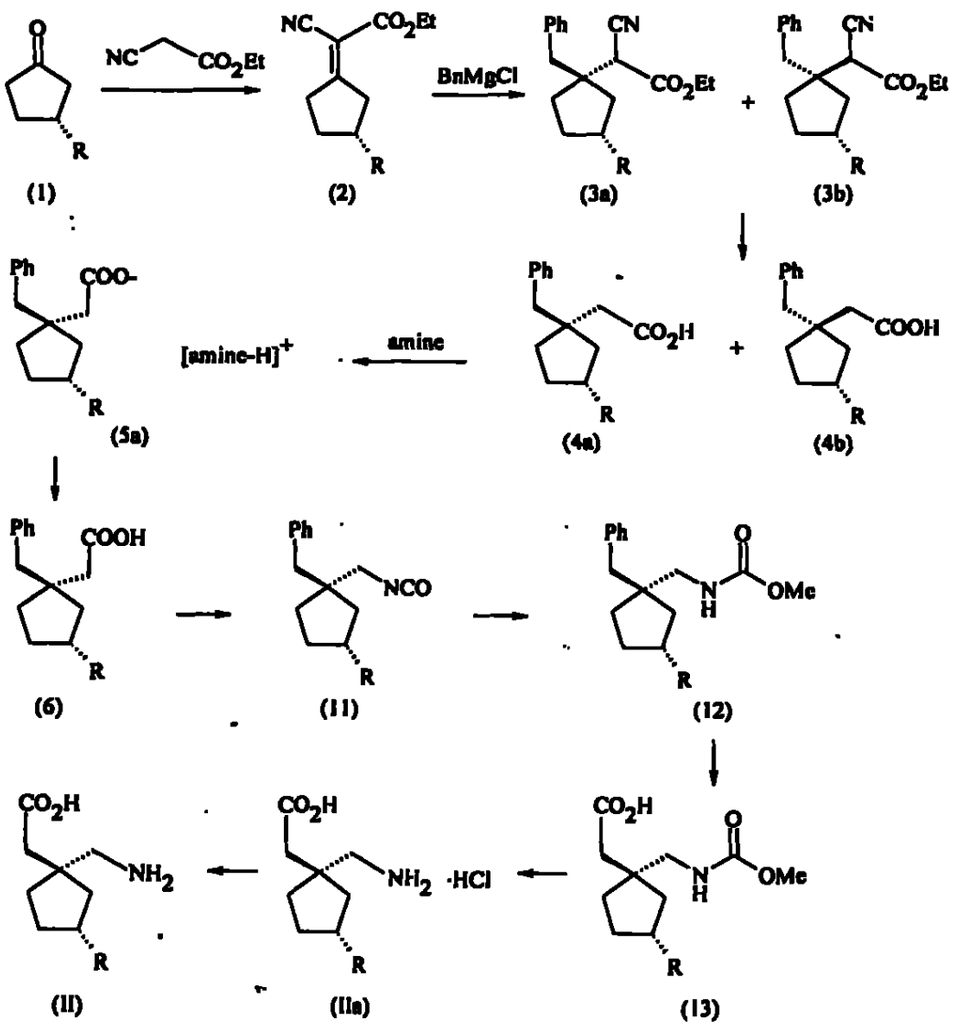
j) converting the product of Step i) to a compound of formula (II)



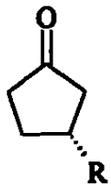
, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

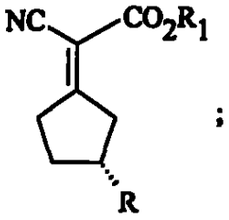
This process is outlined below in Scheme 2.

Scheme 2

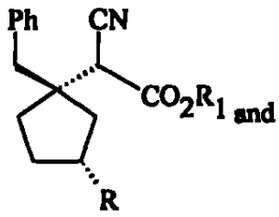


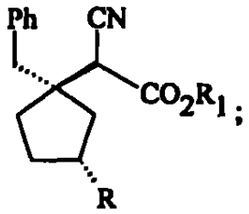
Preferred is a process for the preparation of a compound of Formula II wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A)  wherein R_1 is selected from methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and benzyl to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)  , a solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butylmethylether, chloroform, dichloromethane, acetonitrile, ethyl ether, ethyl acetate, hexanes, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, ethanol, *tert*-butanol, toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst selected from β-alanine, ammonium acetate, and piperidine, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water selected from azeotropic distillation, activated molecular sieves, anhydrous magnesium sulfate, anhydrous sodium sulfate, anhydrous sodium carbonate, anhydrous potassium carbonate, anhydrous cesium carbonate, trimethyl orthoformate, and triethyl orthoformate to produce the alkene of formula (2)

 ;

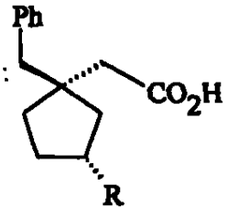
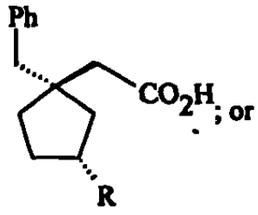
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide in a solvent selected from tetrahydrofuran, benzene, 1,4-dioxane, hexanes, *n*-heptane, toluene, diethyl ether, and *tert*-butyl methyl ether to produce

the addition products of formulas (3a)  and

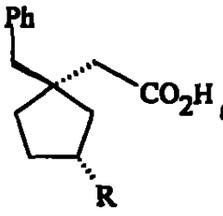
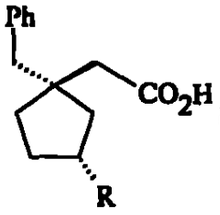


(3b) ;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, and diethylene glycol, and stirring the mixture and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (4a)

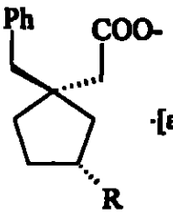
 and (4b)  ; or

adding the products of Step b) above to an acid mixture selected from 6-12 M HCl, 12 M H_2SO_4, 10%-48% wt/wt hydrobromic acid, and HBr in aqueous acetic acid, and stirring to produce the carboxylic acids of

formulas (4a)  and (4b)  ;

d) contacting the products of Step c) above with an amine selected from (S)-α-methyl-benzylamine, (R)-α-methyl-benzylamine, (R)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, (S)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, dibenzylamine, morpholine, N-methylmorpholine, piperidine, N-methylpiperidine, and

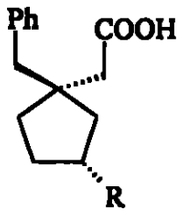
pyridine in a solvent selected from N,N-dimethylformamide, chloroform, benzene, xylenes, hexanes, acetone, ethanol, methanol, *iso*-propanol, diethyl ether, dichloromethane, benzene, toluene, n-pentane, n-hexane, n-heptane, ethyl acetate, acetonitrile, *tert*-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5)



·[amine-H]$^+$

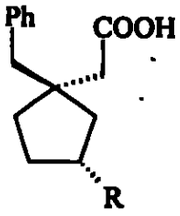
as the amine salt;

e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, aqueous sulfuric acid, aqueous acetic acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, and hydrochloric acid dissolved in acetic acid and water, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)



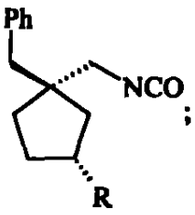
; or

partitioning the product of Step d) between a mixture of aqueous hydrochloric acid and a solvent selected from chloroform, dichloromethane, ethyl acetate, ethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, and *tert*-butylmethylether, and drying and evaporating the organic layer to produce the carboxylic acid of formula (6)

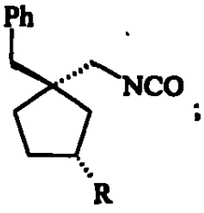


;

f) adding the product of Step e) above to a mixture of a base selected from triethylamine and diisopropylethylamine, a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, tetrahydrofuran, diethyl ether and *n*-heptane, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring at a temperature of from

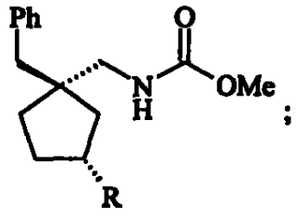
0°C to 150°C to produce the isocyanate of formula (11) 

;

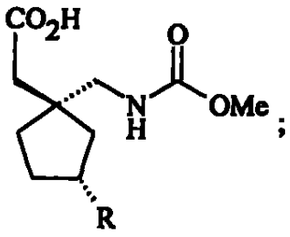
or adding the product of Step e) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base selected from triethylamine and diisopropylethylamine, and a solvent selected from tetrahydrofuran, acetone, and diethyl ether at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce the isocyanate of formula (11) 

;

g) adding the product of Step f) to a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, and methanol, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the carbamate of formula (12)

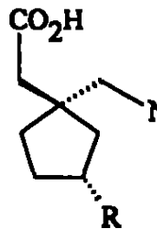


;

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring at a temperature from -40°C to 80°C to produce the carboxylic acid of formula (13) 

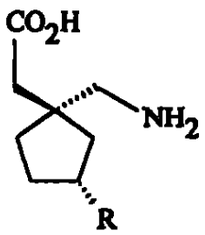
;

i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent selected from water, acetic acid, and 1,4-dioxane, and aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M, and stirring at a temperature from 0°C to 115°C to produce a compound of formula IIa



; and

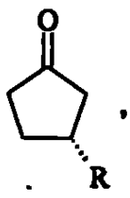
j) converting the product of Step i) to a compound of Formula II

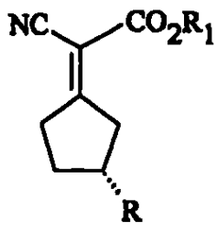


, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

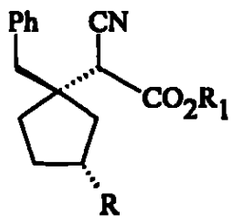
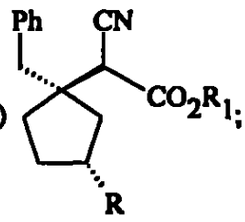
More preferred is a process for the preparation of a compound of Formula II wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

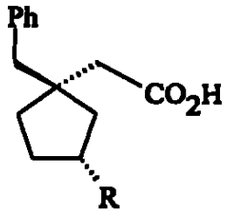
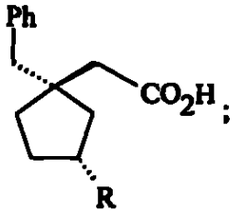
a) adding a cyanoacetate of formula (A) 

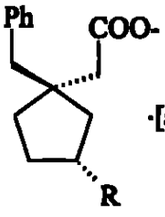
, wherein R_1 is ethyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1) 

, toluene, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst which is ammonium acetate, and heating the mixture at reflux over a Dean-Stark trap to produce the alkene of formula (2) 

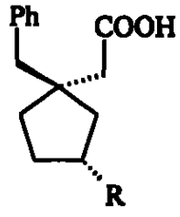
;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to 25°C to produce the addition products of formulas (3a)  and (3b)  ;

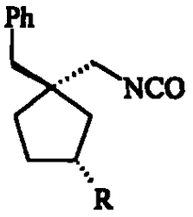
c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol, and heating the mixture at 100°C to 200°C, and then acidifying to produce the hydrolysis products of formulas (4a)  and (4b)  ;

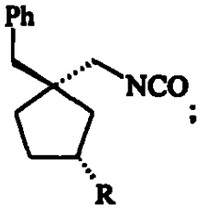
d) contacting the products of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$

as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

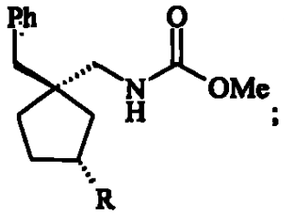
e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)  ;

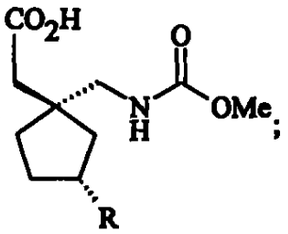
f) adding the product of Step e) to a mixture of triethylamine, toluene, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and refluxing to produce the

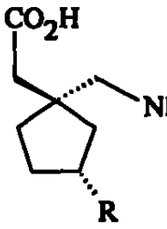
isocyanate of formula (11)  ; or adding the product of

Step e) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and triethylamine in tetrahydrofuran at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce isocyanate of formula (11)  ;

g) adding the product of Step f) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (12)

 ;

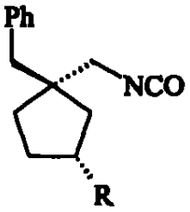
h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (13)  ;

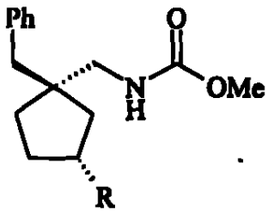
i) adding the product of Step h) to a mixture of 1,4-dioxane and aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M, and stirring to produce a compound of formula IIa 

;

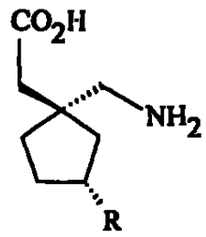
j) converting the product of Step i) to a compound of Formula II 

, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

Also preferred is a process for the preparation of a compound of Formula II as described above, further characterized in that the intermediate product (11) 

formed is further reacted, without isolation, with methanol to produce the carbamate of formula (12) 

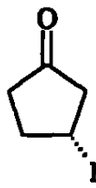
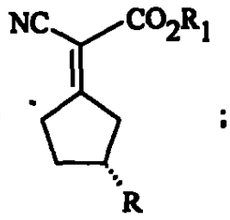
Still further, the invention provides a process for the preparation of a compound of Formula II



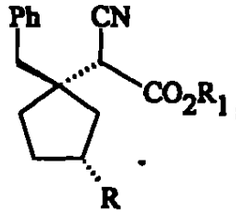
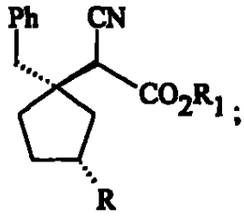
II

wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

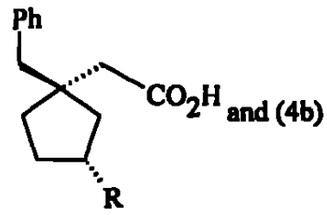
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)

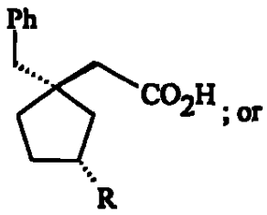
 , a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (2)  ;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition products of formulas (3a)

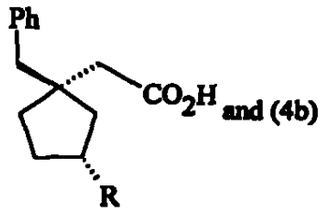
 and (3b)  ;

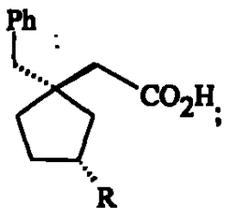
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide, in a solvent, and stirring, and then acidifying to produce the

carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)

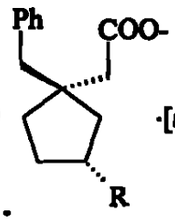
 ; or

adding the products of Step b) above to an acid mixture and stirring to

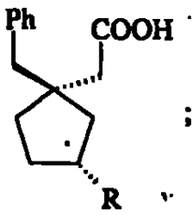
produce the carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)

 ;

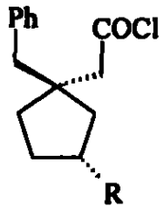
d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of

formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt;

e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (6)

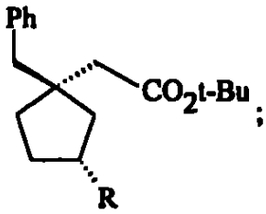
 ;

f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e), a solvent, and N,N-dimethylformamide (DMF), and stirring to produce the acid chloride of formula (14)



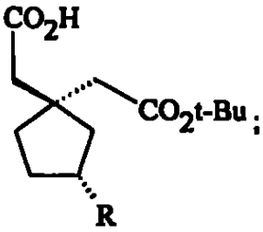
;

g) adding the product of Step f) to a mixture of *tert*-butyl alcohol, a solvent, and a tertiary amine base, and stirring to produce the ester of formula (15)



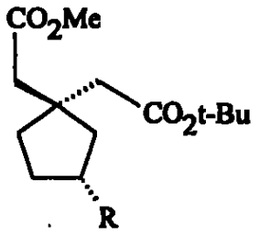
;

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (16)

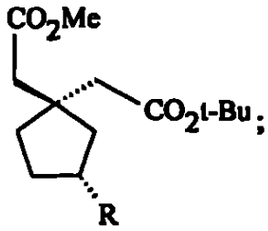


;

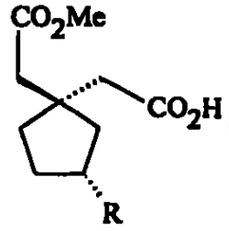
i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent, methanol, and (trimethylsilyl)diazomethane, and stirring to produce the bis ester of formula (17)



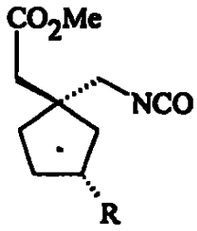
; or adding the product of Step h) to a

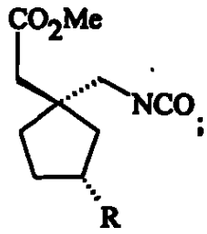
mixture of iodomethane, a solvent, and a base, and stirring to produce the bis ester of formula (17) 

;

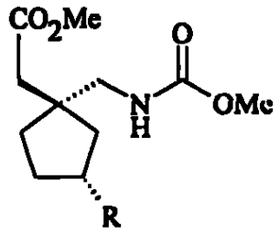
j) adding an acid to a mixture of the product from Step i) and a solvent, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (18) 

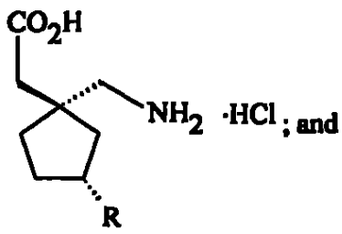
;

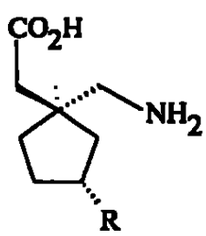
k) adding the product of Step j) to a mixture of a tertiary amine base, a solvent, and diphenylphosphoryl azide (DPPA) is added, and stirring to produce the isocyanate of formula (19) 

; or adding the product of Step j) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base in a solvent at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce isocyanate of formula (19) 

;

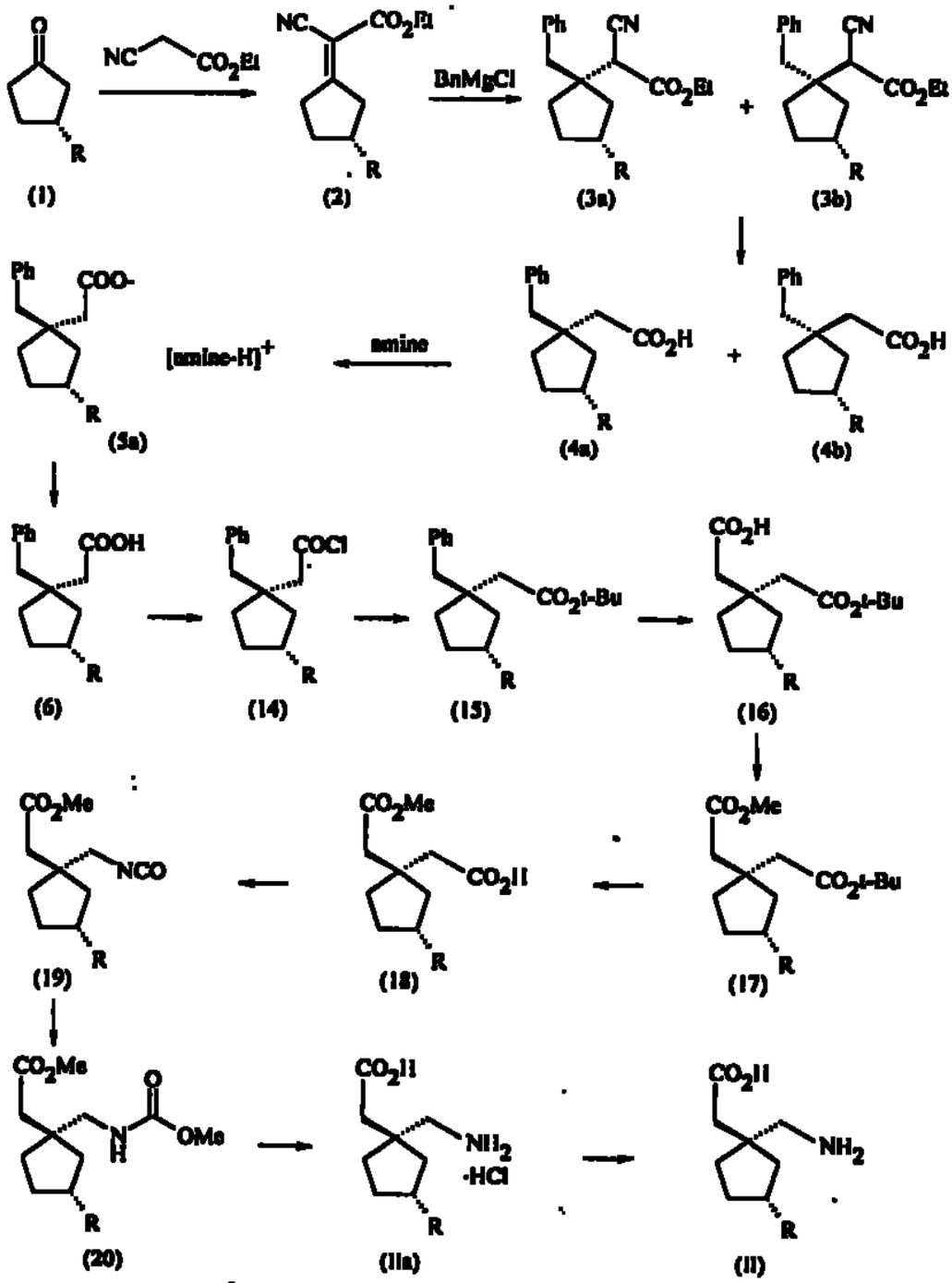
l) adding the product of Step k) to a mixture of a solvent and methanol, and stirring to produce the carbamate of formula (20)  ;

m) adding the product of Step l) to a mixture of a solvent and aqueous hydrochloric acid is added, and stirring to produce a compound of formula (IIa)  ; and

n) converting the product of Step m) to a compound of formula (II)  , and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

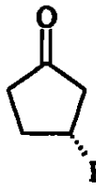
This process is outlined in Scheme 3.

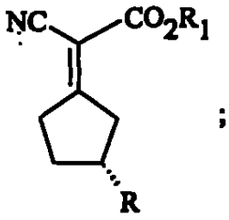
Scheme 3



Preferred is a process for the preparation of a compound of Formula II wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

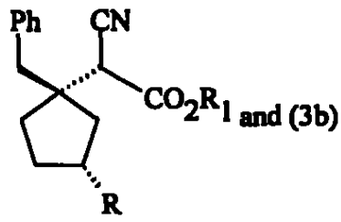
a) adding a cyanoacetate of formula (A) $NC\diagup\!\!\diagdown CO_2R_1$ wherein R_1 is selected from methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl,

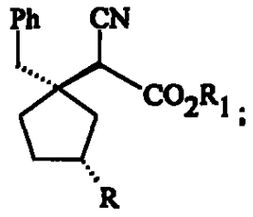
sec-butyl, *tert*-butyl, and benzyl to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)  , a solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butylmethylether, chloroform, dichloromethane, acetonitrile, ethyl ether, ethyl acetate, hexanes, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, ethanol, *tert*-butanol, toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst selected from β-alanine, ammonium acetate, and piperidine, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water selected from azeotropic distillation, activated molecular sieves, anhydrous magnesium sulfate, anhydrous sodium sulfate, anhydrous sodium carbonate, anhydrous potassium carbonate, anhydrous cesium carbonate, trimethyl orthoformate, and triethyl orthoformate to produce the alkene of formula (2)



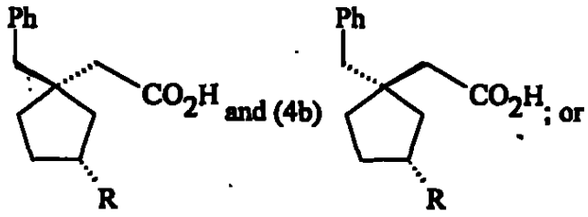
;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide in a solvent selected from tetrahydrofuran, benzene, 1,4-dioxane, hexanes, *n*-heptane, toluene, diethyl ether, and *tert*-butyl methyl ether to produce

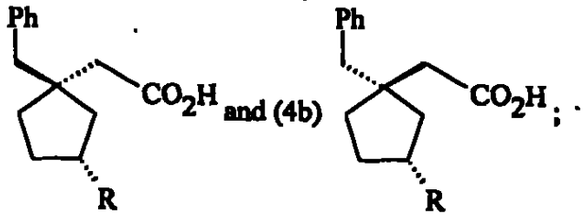
the addition products of formulas (3a)  and (3b)

 ;

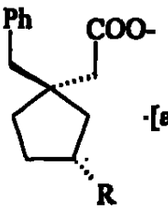
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, and diethylene glycol, and stirring the mixture and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (4a)



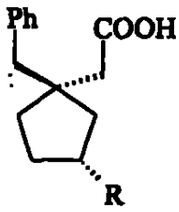
adding the products of Step b) above to an acid mixture selected from 6-12 M HCl, 12 M H_2SO_4, 10%-48% wt/wt hydrobromic acid, and HBr in aqueous acetic acid, and stirring to produce the carboxylic acids of

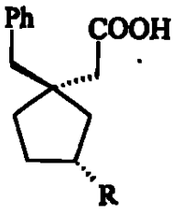
formulas (4a)  ;

d) contacting the products of Step c) above with an amine selected from (S)-α-methyl-benzylamine, (R)-α-methyl-benzylamine, (R)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, (S)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, dibenzylamine, morpholine, N-methylmorpholine, piperidine, N-methylpiperidine, and

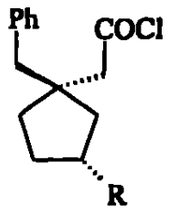
pyridine in a solvent selected from N,N-dimethylformamide, chloroform, benzene, xylenes, hexanes, acetone, ethanol, methanol, *iso*-propanol, diethyl ether, dichloromethane, benzene, toluene, n-pentane, n-hexane, n-heptane, ethyl acetate, acetonitrile, *tert*-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt;

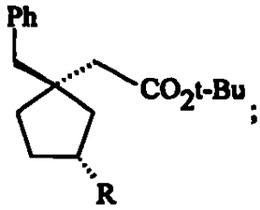
e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, aqueous sulfuric acid, aqueous acetic acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, or hydrochloric acid dissolved in acetic acid and water, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)

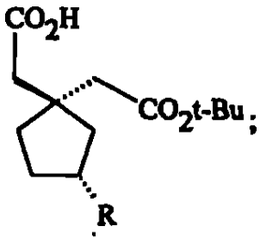
 ; or

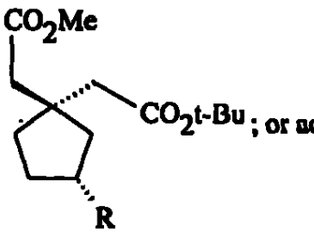
partitioning the product of Step d) between a mixture of aqueous hydrochloric acid and a solvent selected from chloroform, dichloromethane, ethyl acetate, ethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, and *tert*-butylmethylether, and drying and evaporating the organic layer to produce the carboxylic acid of formula (6)  ;

f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e), a solvent selected from dichloromethane, chloroform, ethyl ether, toluene, and *tert*-butyl methyl ether, and 0.01 to 10 mole percent of N,N-

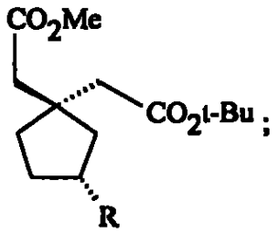
dimethylformamide (DMF), and stirring at a temperature from -40°C to 110°C to produce the acid chloride of formula (14)  ;

g) adding the product of Step f) to a mixture of *tert*-butyl alcohol, a solvent selected from dichloromethane, chloroform, ethyl ether, toluene, and *tert*-butyl methyl ether, and *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) or triethylamine, and stirring at a temperature from -40°C to 110°C to produce the ester of formula (15)  ;

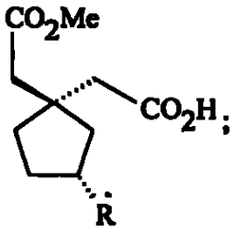
h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring at a temperature from -40°C to 80°C to produce the carboxylic acid of formula (16)  ;

i) adding the product of Step h) to a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, methanol, and (trimethylsilyl)diazomethane, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the bis ester of formula (17)  ; or adding the product of Step h) to a mixture of iodomethane, a solvent selected from dichloromethane,

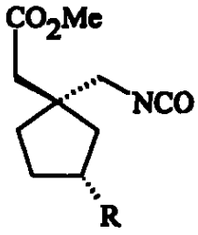
chloroform, tetrahydrofuran, toluene and 1,4-dioxane, and a base selected from 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), diisopropylethylamine, triethylamine, or 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), and stirring at a temperature of from -40°C to 110°C to produce the bis ester of

formula (17)  ;

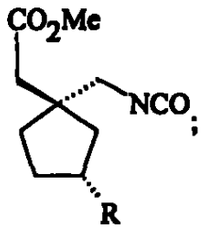
j) adding hydrochloric acid or trifluoroacetic acid (TFA) to a mixture of the product from Step i) and a solvent selected from dichloromethane, chloroform, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, ethyl ether, and *tert*-butyl methyl ether, and stirring at a temperature from -40°C to 110°C to produce

the carboxylic acid of formula (18)  ;

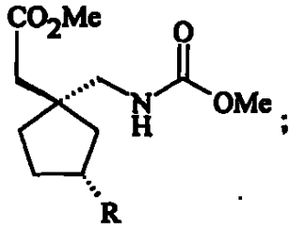
k) adding the product of Step j) to a mixture of a base selected from triethylamine and diisopropylethylamine, a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the isocyanate

of formula (19)  ; or adding the product of Step j) above to

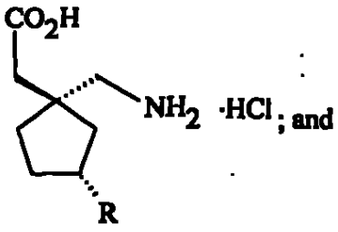
ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate, a base selected from triethylamine and diisopropylethylamine, and a solvent selected from tetrahydrofuran, acetone, and diethyl ether at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and

tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce isocyanate of formula (19)  ;

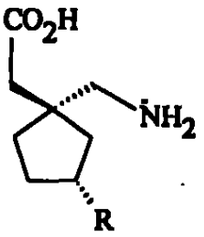
l) adding the product of Step k) to a mixture of a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, and methanol, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the carbamate of formula (20)

 ;

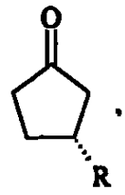
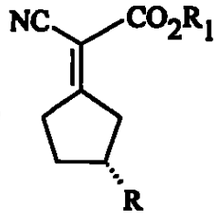
m) adding the product of Step l) to a mixture of a solvent selected from water, acetic acid, and 1,4-dioxane, and aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M, and stirring at a temperature from 0°C to 115°C to produce a compound of formula IIa

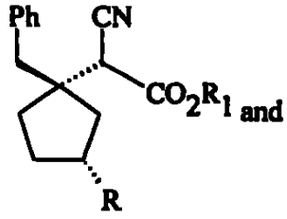
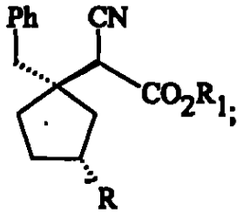
 ; and

n) converting the product of Step m) to a compound of Formula II

 , and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

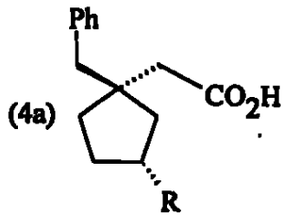
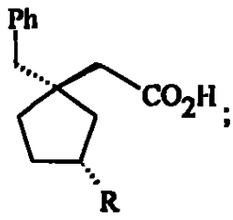
More preferred is a process for the preparation of a compound of Formula II wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

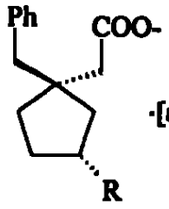
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is ethyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)  , toluene, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst which is ammonium acetate, and heating the mixture at reflux over a Dean-Stark trap to produce the alkene of formula (2)  ;

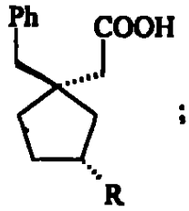
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to 25°C to produce the addition products of formulas (3a)  and (3b)  ;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol and heating the mixture at 100°C to 200°C, and then

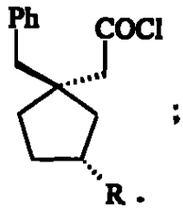
acidifying to produce the hydrolysis products of formulas

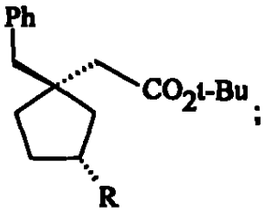
(4a)  and (4b)  ;

d) contacting the products of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

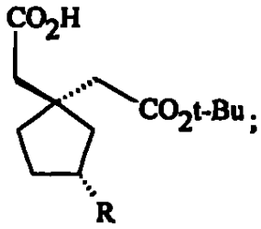
e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)  ;

f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e), dichloromethane, and a catalytic amount of N,N-dimethylformamide (DMF), and stirring to produce the acid chloride of formula (14)

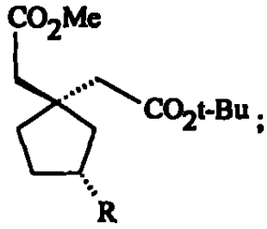
 ;

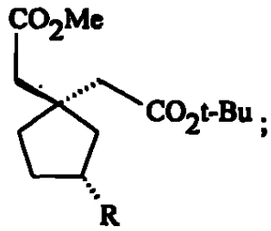
g) adding the product of Step f) to a mixture of *tert*-butyl alcohol, dichloromethane, and *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA), and stirring to produce the ester of formula (15) 

;

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (16) 

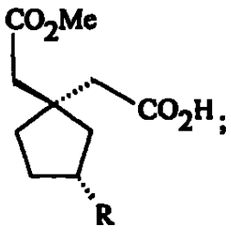
;

i) adding the product of Step h) to a mixture of methanol, toluene, and (trimethylsilyl)diazomethane, and stirring to produce the bis ester of formula (17) 

; or adding the product of Step h) to a mixture of iodomethane, dichloromethane, triethylamine, and stirring to produce the bis ester of formula (17) 

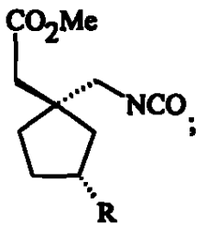
;

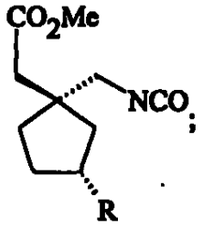
j) adding hydrochloric acid or trifluoroacetic acid (TFA) to a mixture of the product from Step i) and dichloromethane, and stirring to produce the

carboxylic acid of formula (18) 

;

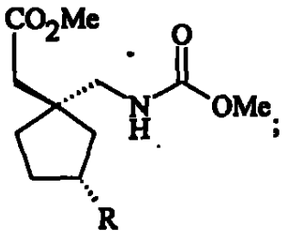
k) adding the product of Step j) to a mixture of triethylamine, toluene, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and refluxing to produce the

isocyanate of formula (19) 

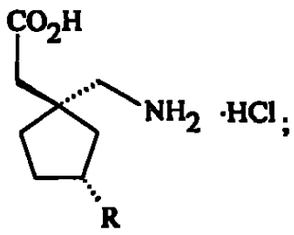
; or adding the product of Step j) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate, triethylamine, and tetrahydrofuran at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce isocyanate of formula (19) 

;

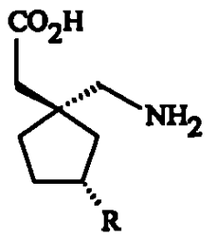
l) adding the product of Step k) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (20)



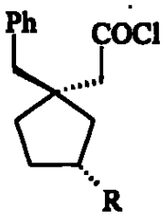
;

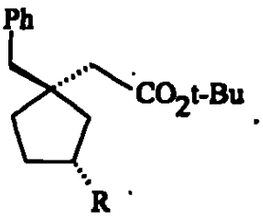
m) adding the product of Step l) to a mixture of 1,4-dioxane and aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M, and stirring to produce a compound of formula IIa 

;

n) converting the product of Step m) to a compound of Formula II 

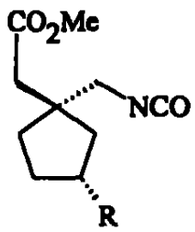
, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

Also preferred is a process for the preparation of a compound of Formula II, further characterized in that the intermediate product (14) 

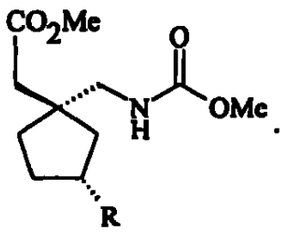
formed is further reacted, without isolation, with *tert*-butyl alcohol to produce the ester of formula (15) 

.

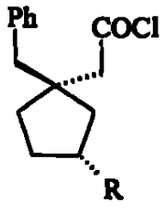
Also preferred is a process for the preparation of a compound of Formula II, further characterized in that the intermediate product (19)



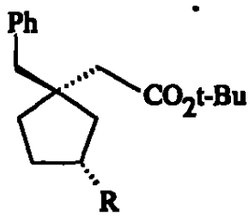
formed is further reacted, without isolation, with methanol to

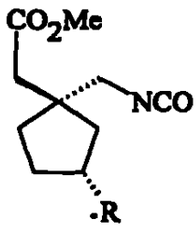
produce the carbamate of formula (20)  .

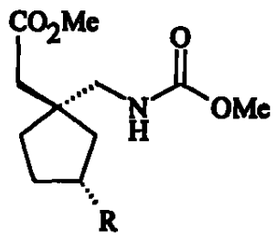
Also preferred is a process for the preparation of a compound of Formula II, further characterized in that the intermediate product (14)



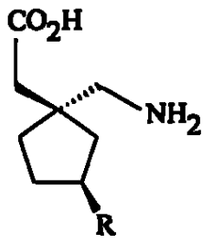
formed is further reacted, without isolation, with *tert*-butyl alcohol

to produce the ester of Formula (15)  , and the intermediate

product (19)  formed is further reacted, without isolation, with

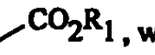
methanol to produce the carbamate of formula (20)  .

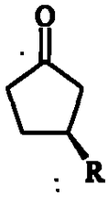
Further, the invention provides a process for the preparation of a compound of Formula III



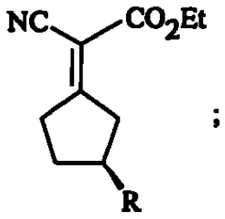
III

wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21)

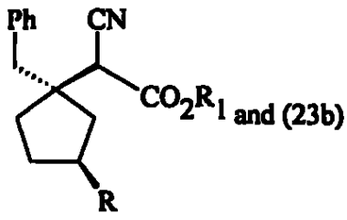


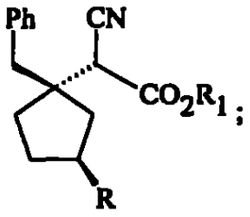
, a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (22)



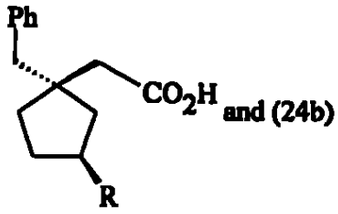
;

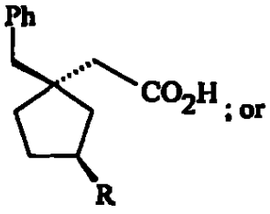
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition

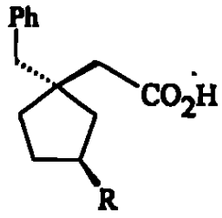
of products of formulas (23a)  and (23b)

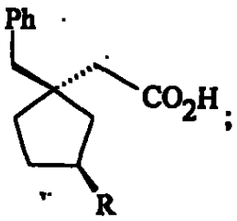
 ;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide, in a solvent, and stirring, and then acidifying to produce the

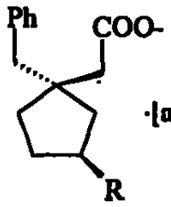
carboxylic acids of formulas (24a)  and (24b)

 ; or

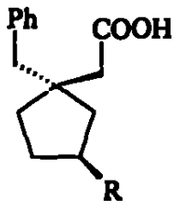
adding the products of Step b) above to an acid mixture, and stirring to produce the carboxylic acids of formulas (24a) 

and (24b)  ;

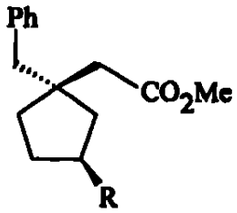
d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of

formula (25)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

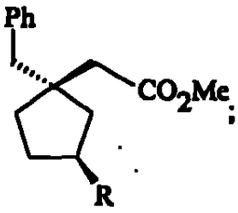
e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (26)

 ;

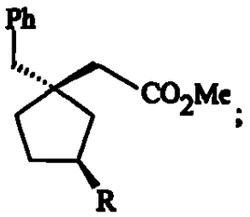
f) adding the product of Step e) to a mixture of iodomethane, a solvent, and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), and stirring to produce the

ester of formula (27)  ; or adding the product of Step e)

to methanol and an acid to produce the ester of formula (27)

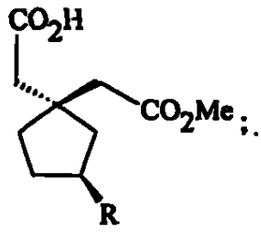
 ; or adding the product of Step e) to a solution of

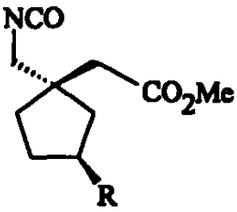
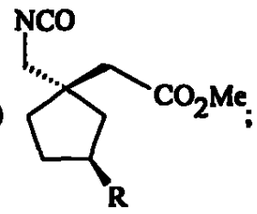
diazomethane or trimethylsilyl-diazomethane in a solvent to produce ester

of formula (27)  ;

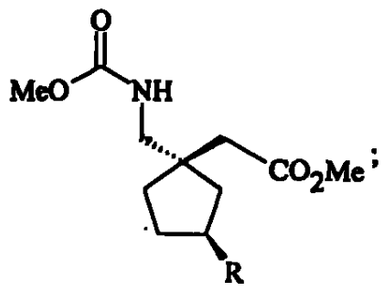
g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III)

chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (28)

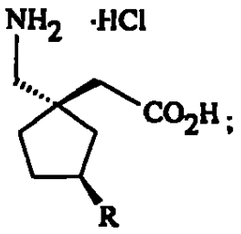


h) adding the product of Step g) to a mixture of a tertiary amine base, a solvent, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring to produce the isocyanate of formula (29)  ; or adding the product of Step g) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base in a solvent at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce isocyanate of formula (29)  ;

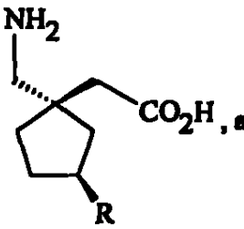
i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent and methanol, and stirring to produce the carbamate of formula (30)



j) adding the product of Step i) to a mixture of a solvent and aqueous hydrochloric acid, and stirring to produce a compound of formula (IIIa)



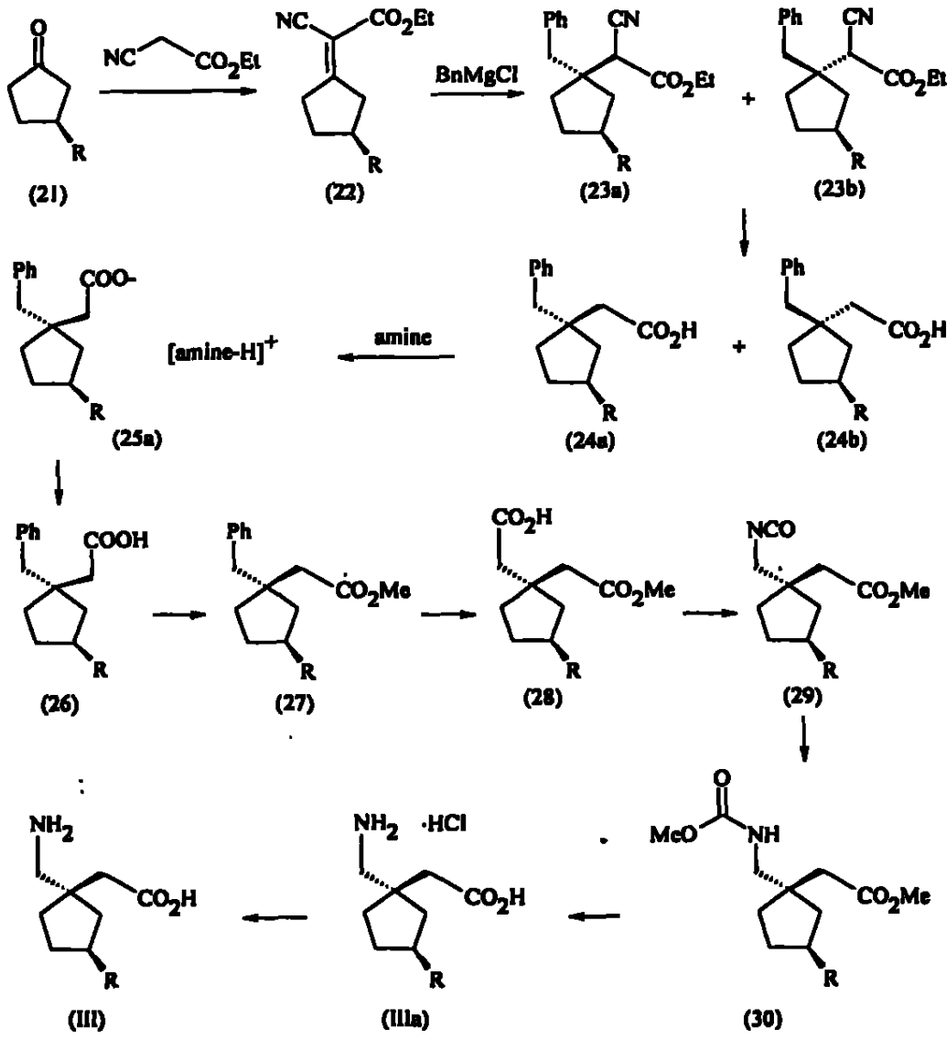
k) converting the product of Step j) to a compound of formula (III)



, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

This process is outlined in Scheme 4.

Scheme 4



Preferred is a process for the preparation of a compound of Formula III wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding ethyl cyanoacetate to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21) in a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to which acetic acid and β-alanine or ammonium acetate were added, and stirring the mixture at a temperature from 0°C to 150°C to produce the alkene of formula (22);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane,

n-heptane, toluene, ethyl ether, or *tert*-butyl methyl ether at a temperature from -100°C to 110°C to produce the addition products of formulas (23a) and (23b);

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, or cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, or diethylene glycol and stirring the mixture at a temperature from 25°C to 250°C to produce the carboxylic acids of formulas (24a) and (24b);

d) contacting the products of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in a solvent selected from ethyl acetate, acetonitrile, tetrahydrofuran, or 1,4-dioxane at a temperature from -40°C to 105°C, and recrystallizing the salt so formed from a solvent selected from ethyl acetate, acetonitrile, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butyl methyl ether, toluene, or *n*-heptane to produce the enriched diastereomer of formula (25a) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, or hydrochloric acid dissolved in acetic acid to which water was added and stirring at a temperature from -40°C to 115°C to produce the carboxylic acid of formula (26);

f) adding the product of Step e) to a mixture of iodomethane in a solvent selected from dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, toluene, or 1,4-dioxane to which 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) was added, and stirring at a temperature from -40°C to 110°C to produce the ester of formula (27);

g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring at a temperature from -40°C to 80°C to produce the carboxylic acid of formula (28);

h) adding the product of Step g) to a mixture of a base selected from triethylamine or diisopropylethylamine and a solvent selected from toluene,

benzene, xylenes, or *n*-heptane to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the isocyanate of formula (29);

i) adding the product of Step h) to a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to which methanol was added and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the carbamate of formula (30);

j) adding the product of Step i) to a solvent selected from water, acetic acid, or 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M was added, and stirring at a temperature from 0°C to 115°C to produce a compound of Formula IIIa;

k) converting the product of Step j) to a compound of Formula III, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

More preferred is a process for the preparation of a compound of Formula III wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding ethyl cyanoacetate to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21) in toluene to which acetic acid and ammonium acetate were added, and heating the mixture at reflux to produce the alkene of formula (22);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to -20°C to produce the addition products of formulas (23a) and (23b);

c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol, and heating the mixture at 100°C to 200°C to produce the hydrolysis products of formulas (24a) and (24b);

d) contacting the products of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (25a) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26);

f) adding the product of Step e) to a mixture of iodomethane in dichloromethane to which 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) was added, and stirring to produce the ester of formula (27);

g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (28);

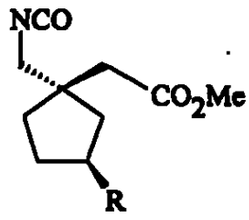
h) adding the product of Step g) to a mixture of triethylamine and toluene to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and refluxing to produce the isocyanate of formula (29);

i) adding the product of Step h) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (30);

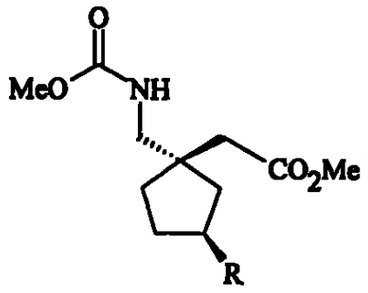
j) adding the product of Step i) to 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M was added, and stirring to produce a compound of Formula IIIa;

k) converting the product of Step j) to a compound of Formula III, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

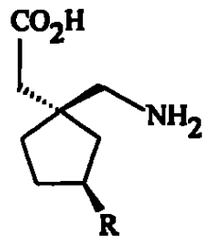
Also preferred is a process for the preparation of a compound of Formula III, further characterized in that the intermediate product (29)



formed is further reacted, without isolation, with methanol to produce the carbamate of formula (30)

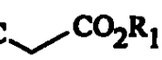


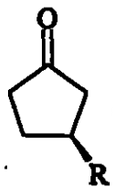
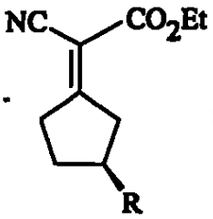
Further, the invention provides a process for the preparation of a compound of Formula IV

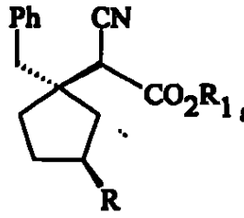


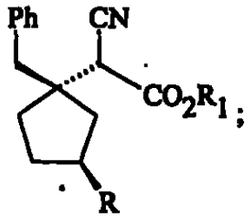
IV

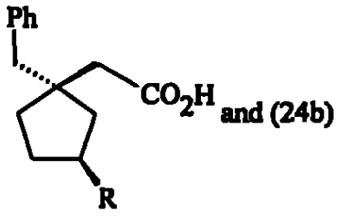
wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

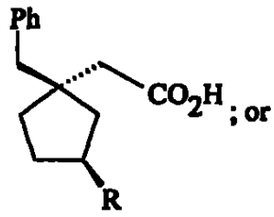
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21)

 , a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (22)  ;

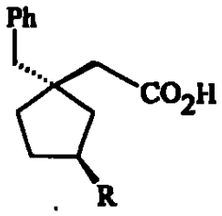
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition of products of formulas (23a)  and (23b)

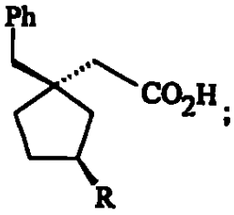
 ;

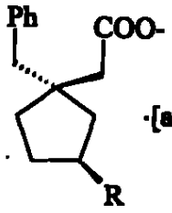
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide, in a solvent, and stirring, and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (24a)  and (24b)



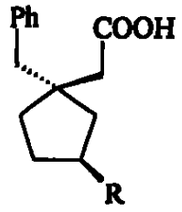
; or

adding the products of Step b) above to an acid mixture, and stirring to produce the carboxylic acids of formulas (24a) 

and (24b)  ;

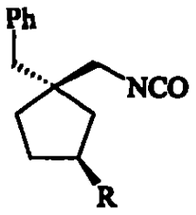
d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (25)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (26)

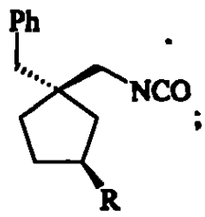


;

f) adding the product of Step e) to a mixture of a tertiary amine base, a solvent, and diphenylphosphoryl azide (DPPA) is added, and stirring to produce the isocyanate of formula (31)

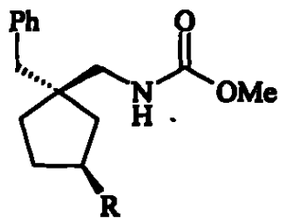


; or adding the product of Step g) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base in a solvent at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce the isocyanate of formula (31)



;

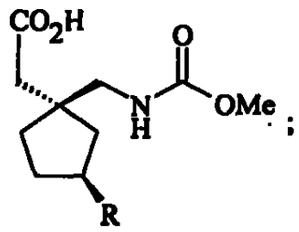
g) adding the product of Step f) to a mixture of a solvent and methanol, and stirring to produce the carbamate of formula (32)



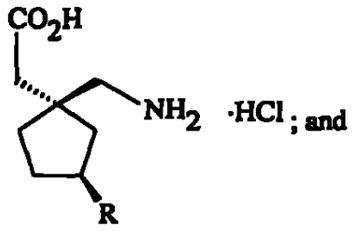
;

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III)

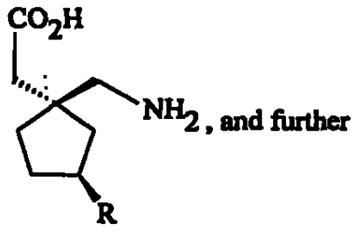
chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (33)



i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent and aqueous hydrochloric acid, and stirring to produce a compound of formula (IVa)



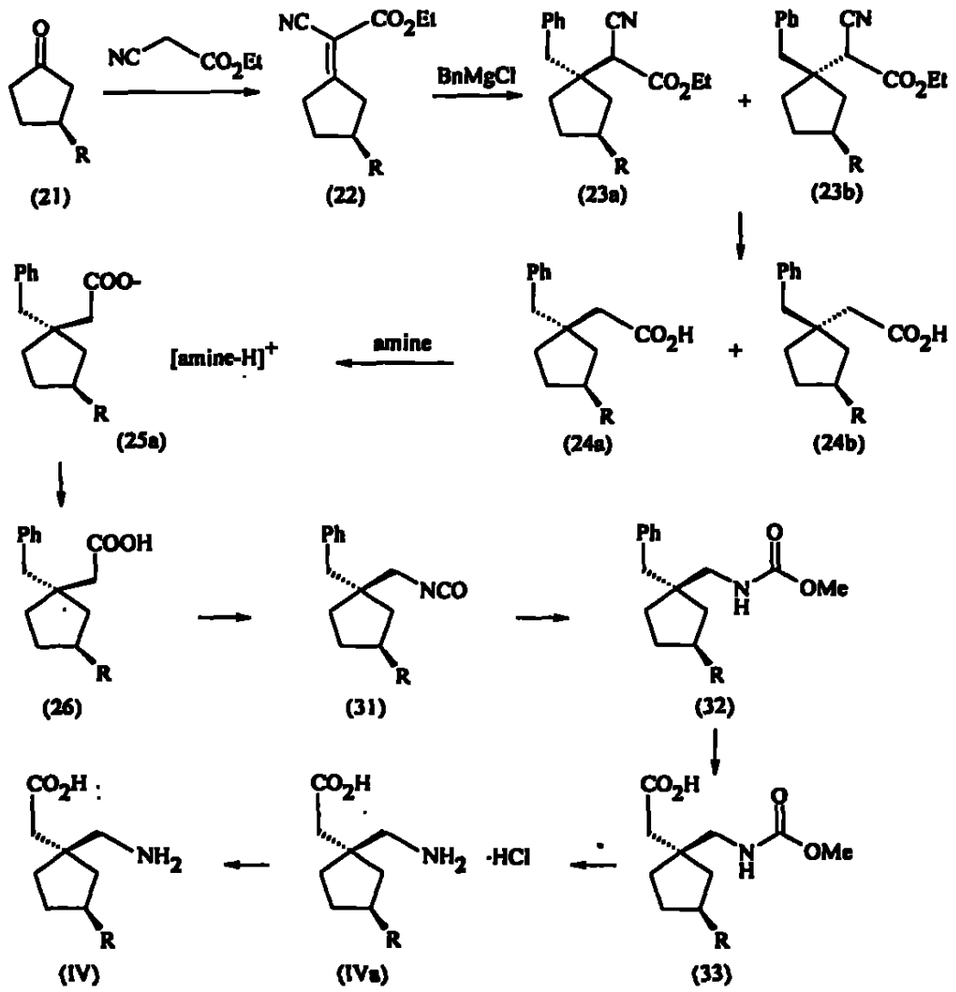
j) converting the product of Step i) to a compound of formula (IV)



acceptable salt by known means.

This process is outlined in Scheme 5.

Scheme 5



Preferred is a process for the preparation of a compound of Formula IV wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding ethyl cyanoacetate to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21) in a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to which acetic acid and β-alanine or ammonium acetate were added, and stirring the mixture at a temperature from 0°C to 150°C to produce the alkene of formula (22);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *n*-heptane, toluene, ethyl ether, or *tert*-butyl methyl ether at a temperature

from -100°C to 110°C to produce the addition products of formulas (23a) and (23b);

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, or cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, or diethylene glycol and stirring the mixture at a temperature from 25°C to 250°C to produce the carboxylic acids of formulas (24a) and (24b);

d) contacting the products of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in a solvent selected from ethyl acetate, acetonitrile, tetrahydrofuran, or 1,4-dioxane at a temperature from -40°C to 105°C, and recrystallizing the salt so formed from a solvent selected from ethyl acetate, acetonitrile, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butyl methyl ether, toluene, or *n*-heptane to produce the enriched diastereomer of formula (25a) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, or hydrochloric acid dissolved in acetic acid to which water was added and stirring at a temperature from -40°C to 115°C to produce the carboxylic acid of formula (26);

f) adding the product of Step e) to a mixture of a base selected from triethylamine or diisopropylethylamine and a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the isocyanate of formula (31);

g) adding the product of Step f) to a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to which methanol was added and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the carbamate of formula (32);

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring at a temperature from -40°C to 80°C to produce the carboxylic acid of formula (33);

i) adding the product of Step h) to a solvent selected from water, acetic acid, or 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M was added, and stirring at a temperature from 0°C to 115°C to produce a compound of Formula IVa;

j) converting the product of Step i) to a compound of Formula IV, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

More preferred is a process for the preparation of a compound of Formula IV wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding ethyl cyanoacetate to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21) in toluene to which acetic acid and ammonium acetate were added, and heating the mixture at reflux to produce the alkene of formula (22);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to -20°C to produce the addition products of formulas (23a) and (23b);

c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol, and heating the mixture at 100°C to 200°C to produce the hydrolysis products of formulas (24a) and (24b);

d) contacting the products of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (25a) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26);

f) adding the product of Step e) to a mixture of triethylamine and toluene to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and refluxing to produce the isocyanate of formula (31);

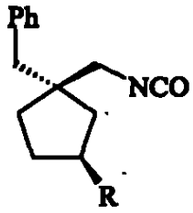
g) adding the product of Step f) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (32);

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (33);

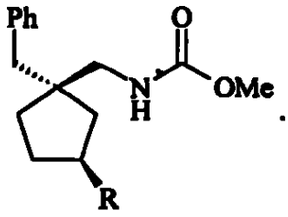
i) adding the product of Step h) to 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M was added, and stirring to produce a compound of Formula IVa;

j) converting the product of Step i) to a compound of Formula IV, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

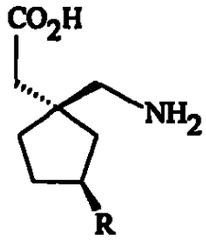
Also preferred is a process for the preparation of a compound of Formula IV, further characterized in that the intermediate product (31)



formed is further reacted, without isolation, with methanol to produce the carbamate of formula (32)

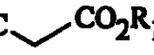


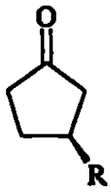
Still further, the invention provides a process for the preparation of a compound of Formula IV

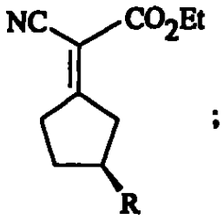


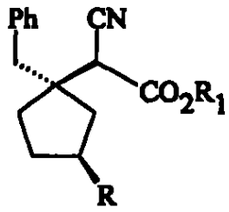
IV

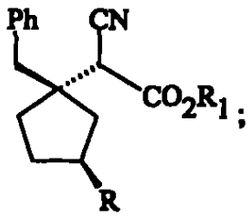
wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21)



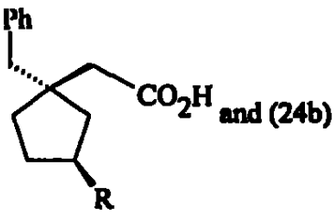
, a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (22)  ;

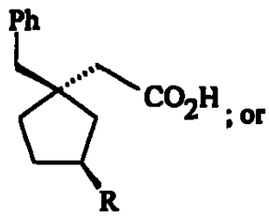
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition of products of formulas (23a)  and (23b)



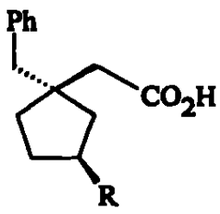
;

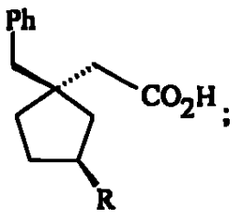
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide, in a solvent, and stirring, and then acidifying to produce the

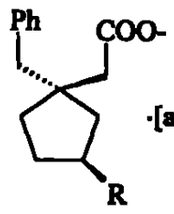
carboxylic acids of formulas (24a)  and (24b)

 ; or

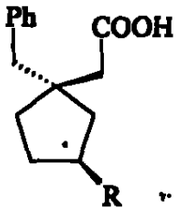
adding the products of Step b) above to an acid mixture, and stirring to

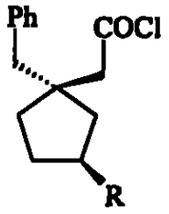
produce the carboxylic acids of formulas (24a) 

and (24b)  ;

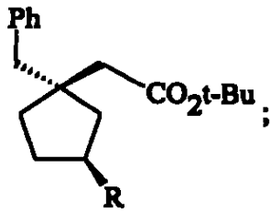
d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (25)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (26)

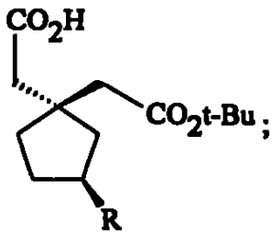
 ;

f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e), a solvent, and N,N-dimethylformamide (DMF), and stirring to produce the acid chloride of formula (34) 

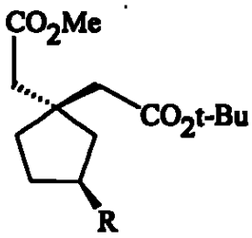
;

g) adding the product of Step f) to a mixture of *tert*-butyl alcohol, a solvent, and a tertiary amine base, and stirring to produce the ester of formula (35) 

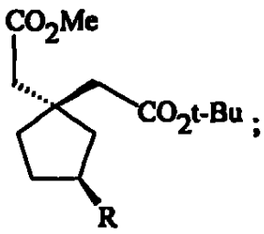
;

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (36) 

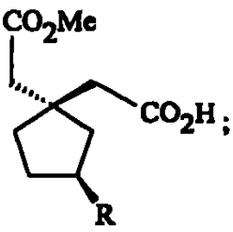
;

i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent, methanol, and (trimethylsilyl)diazomethane, and stirring to produce the bis ester of formula (37) 

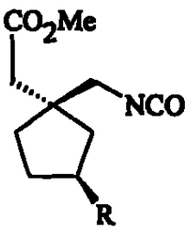
; or adding the product of Step h) to a

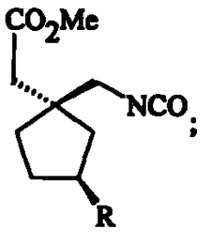
mixture of iodomethane, a solvent, and a base, and stirring to produce the bis ester of formula (37) 

;

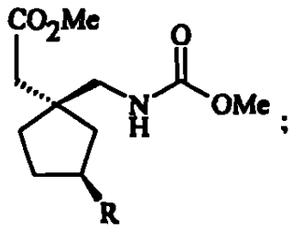
j) adding an acid to a mixture of the product from Step i) and a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (38) 

;

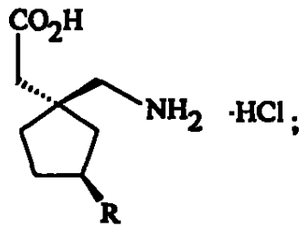
k) adding the product of Step j) to a mixture of a tertiary amine base, a solvent, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring to produce the isocyanate of formula (39) 

; or adding the product of Step j) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base in a solvent at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce isocyanate of formula (39) 

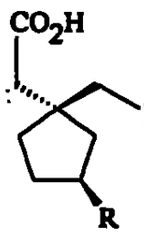
;

l) adding the product of Step k) to a mixture of a solvent and methanol, and stirring to produce the carbamate of formula (40)  ;

m) adding the product of Step l) to a mixture of a solvent and hydrochloric acid, and stirring to produce a compound of formula (IVa)

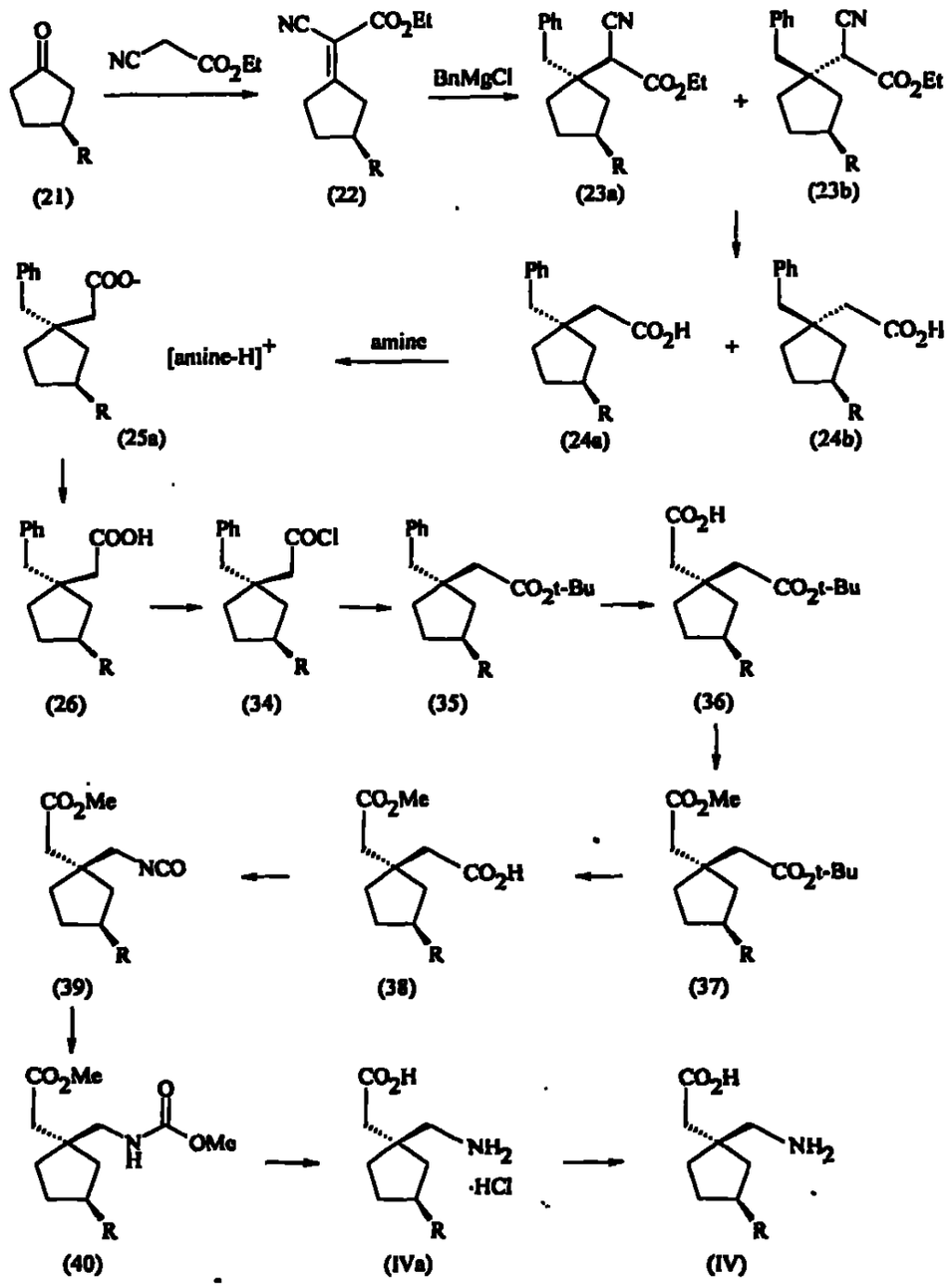
 ;

n) converting the product of Step m) to a compound of Formula IV

 , and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

This process is outlined in Scheme 6.

Scheme 6



Preferred is a process for the preparation of a compound of Formula IV wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding ethyl cyanoacetate to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21) in a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to

which acetic acid and β-alanine or ammonium acetate were added, and stirring the mixture at a temperature from 0°C to 150°C to produce the alkene of formula (22);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *n*-heptane, toluene, ethyl ether, or *tert*-butyl methyl ether at a temperature from -100°C to 110°C to produce the addition products of formulas (23a) and (23b);

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, or cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, or diethylene glycol and stirring the mixture at a temperature from 25°C to 250°C to produce the carboxylic acids of formulas (24a) and (24b);

d) contacting the products of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in a solvent selected from ethyl acetate, acetonitrile, tetrahydrofuran, or 1,4-dioxane at a temperature from -40°C to 105°C, and recrystallizing the salt so formed from a solvent selected from ethyl acetate, acetonitrile, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butyl methyl ether, toluene, or *n*-heptane to produce the enriched diastereomer of formula (25a) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, or hydrochloric acid dissolved in acetic acid to which water was added and stirring at a temperature from -40°C to 115°C to produce the carboxylic acid of formula (26);

f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e) and a solvent selected from dichloromethane, chloroform, ethyl ether, toluene, or *tert*-butyl methyl ether to which 0.01 mol percent to 10 mol percent of N,N-dimethylformamide (DMF) was added, and stirring at a temperature from -40°C to 110°C to produce the acid chloride of formula (34);

g) adding the product of Step f) to a mixture of *tert*-butyl alcohol in a solvent selected from dichloromethane, chloroform, ethyl ether, toluene, or *tert*-butyl methyl ether to which *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) or triethylamine was added, and stirring at a temperature from -40°C to 110°C to produce the ester of formula (35);

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring at a temperature from -40°C to 80°C to produce the carboxylic acid of formula (36);

i) adding the product of Step h) to a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to which methanol and (trimethylsilyl)diazomethane were added, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the bis ester of formula (37);

j) adding trifluoroacetic acid (TFA) to a mixture of the product from Step i) and a solvent selected from dichloromethane, chloroform, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, ethyl ether, or *tert*-butyl methyl ether and stirring at a temperature from -40°C to 110°C to produce the carboxylic acid of formula (38);

k) adding the product of Step j) to a mixture of a base selected from triethylamine or diisopropylethylamine and a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the isocyanate of formula (39);

l) adding the product of Step k) to a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to which methanol was added and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the carbamate of formula (40);

m) adding the product of Step l) to a solvent selected from water, acetic acid, or 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M was added, and stirring at a temperature from 0°C to 115°C to produce a compound of Formula IVa;

n) converting the product of Step m) to a compound of Formula IV, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

More preferred is a process for the preparation of a compound of Formula IV wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding ethyl cyanoacetate to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21) in toluene to which acetic acid and ammonium acetate were added, and heating the mixture at reflux to produce the alkene of formula (22);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to -20°C to produce the addition products of formulas (23a) and (23b);

c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol, and heating the mixture at 100°C to 200°C to produce the hydrolysis products of formulas (24a) and (24b);

d) contacting the products of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (25a) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26);

f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e) and dichloromethane to which a catalytic amount of N,N-dimethylformamide (DMF) was added, and stirring to produce the acid chloride of formula (34);

g) adding the product of Step f) to a mixture of *tert*-butyl alcohol in dichloromethane to which *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) was added, and stirring to produce the ester of formula (35);

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (36);

i) adding the product of Step h) to a mixture of methanol and toluene to which (trimethylsilyl)diazomethane was added, and stirring to produce the bis ester of formula (37);

j) adding trifluoroacetic acid (TFA) to a mixture of the product from Step i) and dichloromethane, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (38);

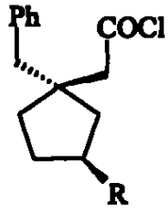
k) adding the product of Step j) to a mixture of triethylamine and toluene to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and refluxing to produce the isocyanate of formula (39);

l) adding the product of Step k) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (40);

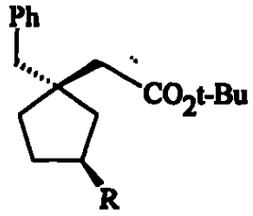
m) adding the product of Step l) to 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M was added, and stirring to produce a compound of Formula IVa;

n) converting the product of Step m) to a compound of Formula IV, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

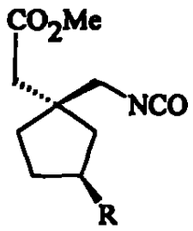
Also preferred is a process for the preparation of a compound of Formula IV, further characterized in that the intermediate product (34)

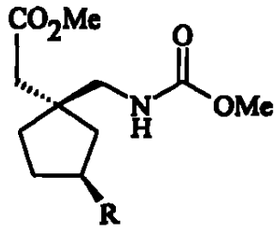


formed is further reacted, without isolation, with *tert*-butyl alcohol to produce the ester of formula (35)

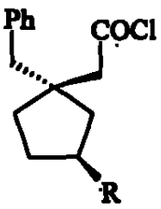


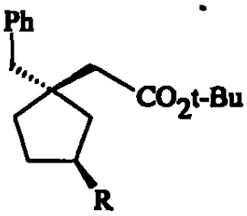
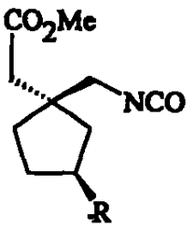
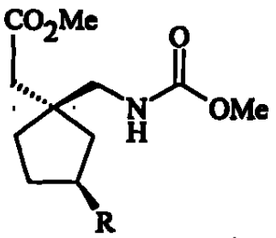
Also preferred is a process for the preparation of a compound of Formula IV, further characterized in that the intermediate product (39)



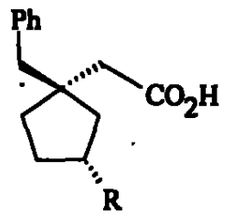
formed is further reacted, without isolation, with methanol to produce the carbamate of formula (40)  .

Also preferred is a process for the preparation of a compound of Formula IV, further characterized in that the intermediate product (34)



formed is further reacted, without isolation, with *tert*-butyl alcohol to produce the ester of formula (35)  and the intermediate product (39)  formed is further reacted, without isolation, with methanol to produce the carbamate of formula (40)  .

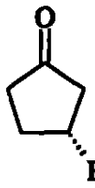
Further, the invention provides a process for the preparation of a compound of formula (6)

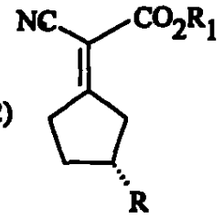


(6)

wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

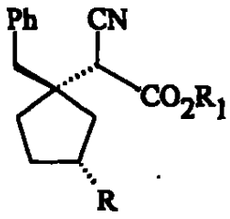
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)



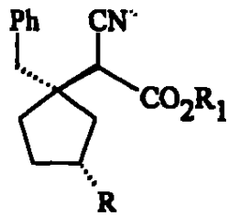
, a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (2) 

;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition products of formulas (3a)

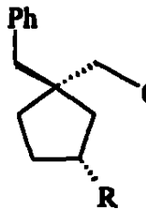


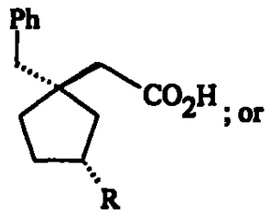
and (3b)



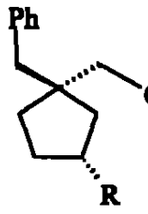
;

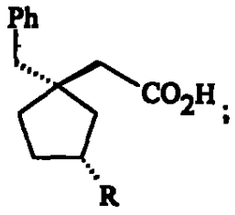
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide, and a solvent, and stirring, and then acidifying to produce the

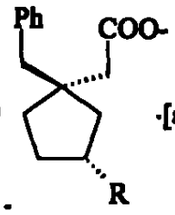
carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)

 ; or

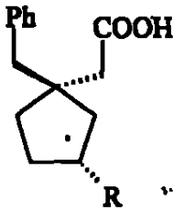
adding the products of Step b) above to an acid mixture and stirring to

produce the carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)

 ;

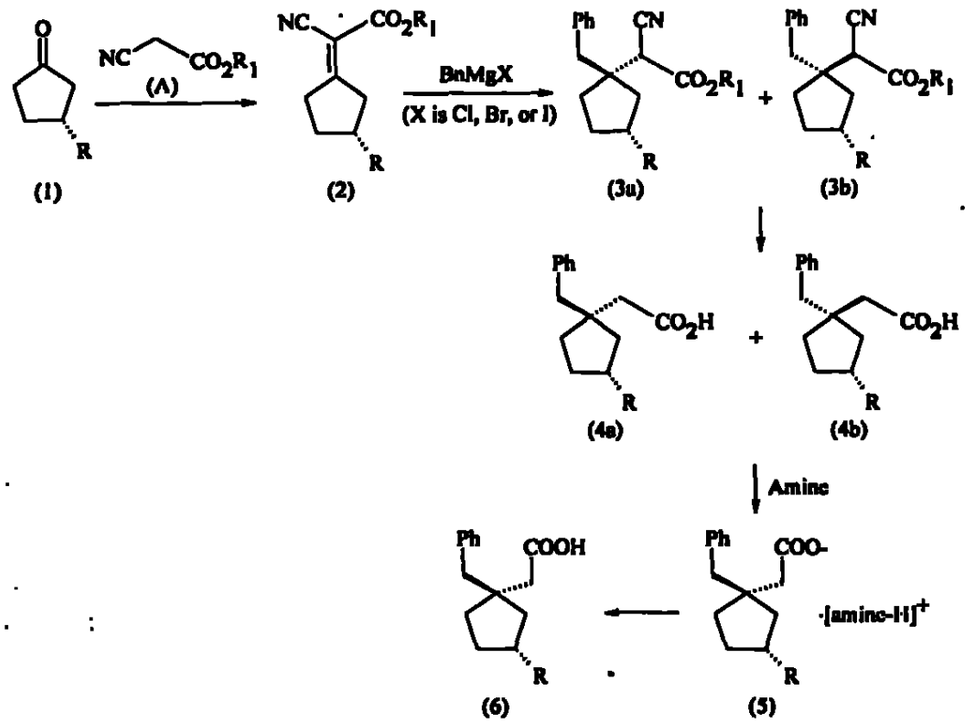
d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (6)

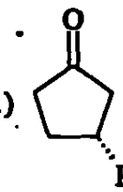


This process is outlined in Scheme 7.

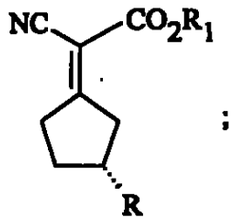
Scheme 7



Preferred is a process for the preparation of a compound of formula (6) wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

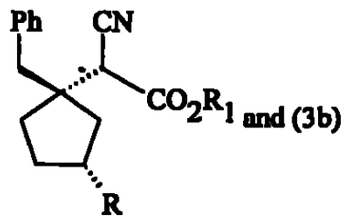
a) adding a cyanoacetate of formula (A) $NC\diagup\!\!\diagdown CO_2R_1$ wherein R_1 is selected from methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and benzyl to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)  , a solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butylmethylether, chloroform, dichloromethane, acetonitrile, ethyl ether, ethyl acetate, hexanes, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, ethanol, *tert*-butanol, toluene, benzene, xylenes, and

n-heptane, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst selected from β-alanine, ammonium acetate, and piperidine, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water selected from azeotropic distillation, activated molecular sieves, anhydrous magnesium sulfate, anhydrous sodium sulfate, anhydrous sodium carbonate, anhydrous potassium carbonate, anhydrous cesium carbonate, trimethyl orthoformate, and triethyl orthoformate to produce the alkene of formula (2)

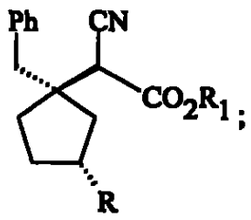


;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide in a solvent selected from tetrahydrofuran, benzene, 1,4-dioxane, hexanes, *n*-heptane, toluene, diethyl ether, and *tert*-butyl methyl ether to produce the addition products of formulas (3a)

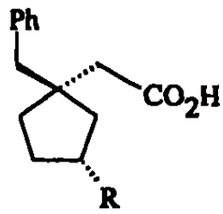


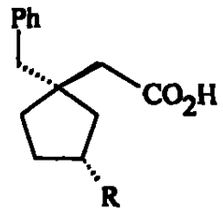
and (3b)

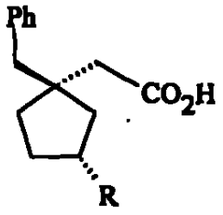


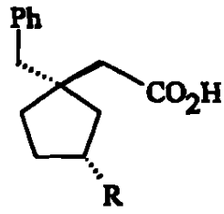
;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, and diethylene glycol, and stirring the mixture, and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (4a)

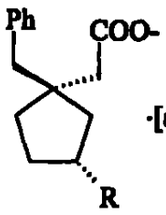


and (4b)


; or adding the products of Step b) above to an acid mixture selected from 6-12 M HCl, 12 M H_2SO_4, 10%-48% wt/wt hydrobromic acid, and HBr in aqueous acetic acid, and stirring to produce the carboxylic acids of formulas (4a)


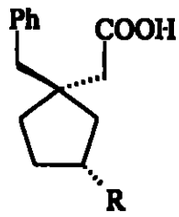
and (4b)


;

d) contacting the products of Step c) above with an amine selected from (S)-α-methyl-benzylamine, (R)-α-methyl-benzylamine, (R)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, (S)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, dibenzylamine, morpholine, N-methylmorpholine, piperidine, N-methylpiperidine, and pyridine in a solvent selected from N,N-dimethylformamide, chloroform, benzene, xylenes, hexanes, acetone, ethanol, methanol, *iso*-propanol, diethyl ether, dichloromethane, benzene, toluene, n-pentane, n-hexane, n-heptane, ethyl acetate, acetonitrile, *tert*-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5)


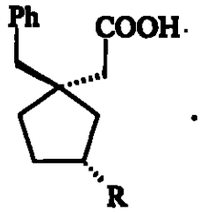
·[amine-H]$^+$
as the amine salt; and

e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, aqueous sulfuric acid, aqueous acetic acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, and hydrochloric acid dissolved in acetic acid and water, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)

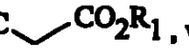


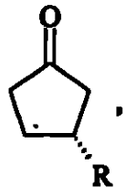
; or

partitioning the product of Step d) between a mixture of aqueous hydrochloric acid and a solvent selected from chloroform, dichloromethane, ethyl acetate, ethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, and *tert*-butylmethylether, and drying and evaporating the organic layer to produce the carboxylic acid of formula (6)



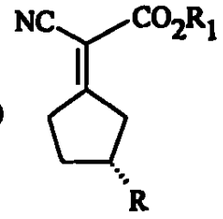
More preferred is a process for the preparation of a compound of formula (6) wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

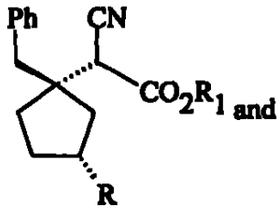
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is ethyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)

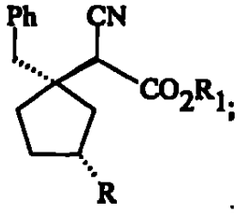


,

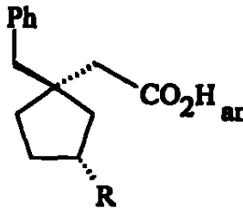
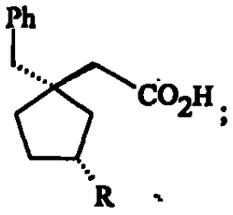
toluene, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst which is

ammonium acetate, and heating the mixture at reflux over a Dean-Stark trap to produce the alkene of formula (2)  ;

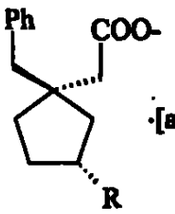
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to 25°C to produce the addition products of formulas (3a)  and

(3b)  ;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol, and heating the mixture at 100°C to 200°C, and then acidifying to produce the hydrolysis products of formulas (4a)

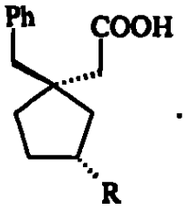
 and (4b)  ;

d) contacting the products of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to

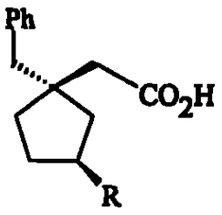
produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$

as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to

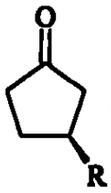
produce the carboxylic acid of formula (6) 

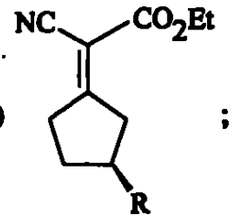
Further, the invention provides a process for the preparation of a compound of formula (26)

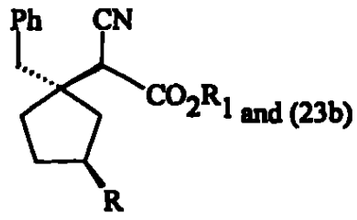
 (26)

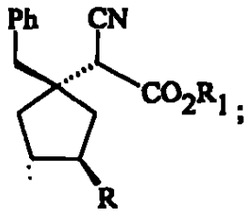
wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

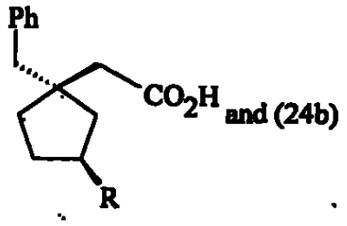
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21)

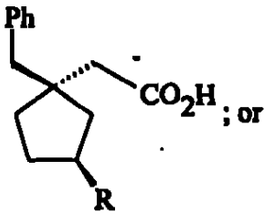
 , a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction

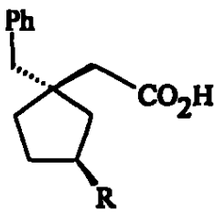
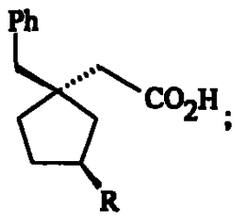
catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (22)  ;

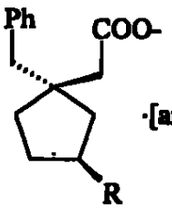
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition of products of formulas (23a)  and (23b)

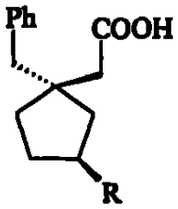
 ;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide, and a solvent, and stirring, and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (24a)  and (24b)

 ; or

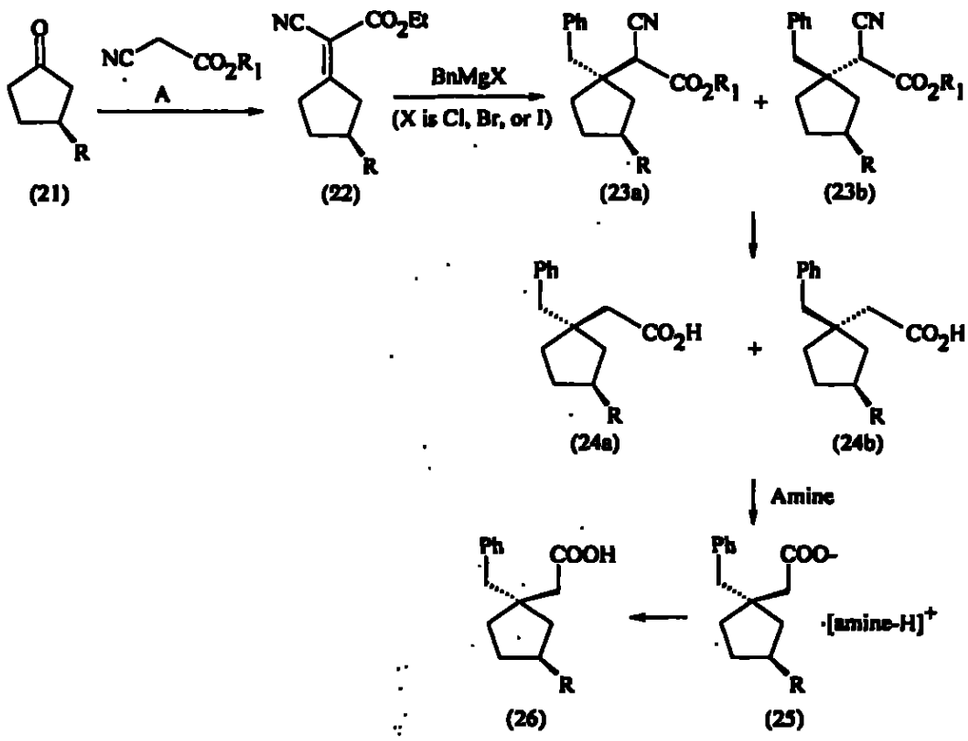
adding the products of Step b) above to an acid mixture, and stirring to produce the carboxylic acids of formulas (24a)  and (24b)  ;

d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (25)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (26) 

This process is outlined in Scheme 8.

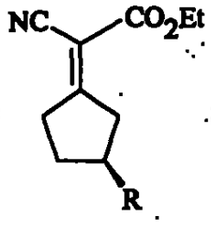
Scheme 8



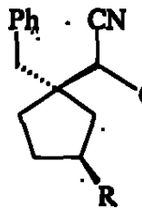
Preferred is a process for the preparation of a compound of formula (26) wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A) $NC\diagup\!\!\diagdown CO_2R_1$, wherein R_1 is selected from methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21)  , a solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butylmethylether, chloroform, dichloromethane, acetonitrile, ethyl ether, ethyl acetate, hexanes, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, ethanol, *tert*-butanol, toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst selected from β-alanine, ammonium acetate, and piperidine, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water selected from azeotropic

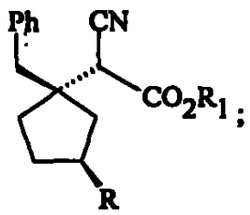
distillation, activated molecular sieves, anhydrous magnesium sulfate, anhydrous cesium carbonate, trimethyl orthoformate, and triethyl orthoformate to produce the alkene of formula (22)



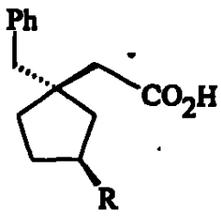
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide in a solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, hexanes, *n*-heptane, toluene, diethyl ether, and *tert*-butyl methyl ether to produce the addition products of formulas (23a)



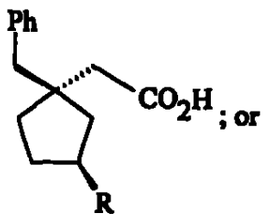
and (23b)



c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, and diethylene glycol, and stirring the mixture, and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (24a)

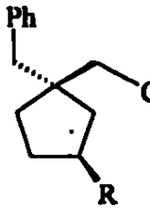
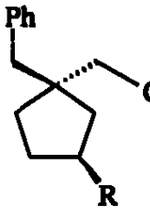


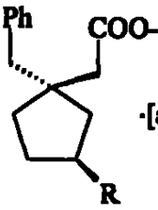
and (24b)



; or

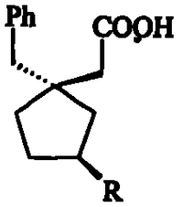
adding the products of Step b) above to an acid mixture selected from 6-12 M HCl, 12 M H_2SO_4, 10%-48% wt/wt hydrobromic acid, and HBr in

aqueous acetic acid, and stirring to produce the carboxylic acids of formulas (24a)  and (24b)  ;

d) contacting the products of Step c) above with an amine selected from (S)-α-methyl-benzylamine, (R)-α-methyl-benzylamine, (R)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, (S)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, dibenzylamine, morpholine, N-methylmorpholine, piperidine, N-methylpiperidine, and pyridine in a solvent selected from N,N-dimethylformamide, chloroform, hexanes, acetone, ethanol, methanol, *iso*-propanol, diethyl ether, dichloromethane, benzene, toluene, n-pentane, n-hexane, n-heptane, ethyl acetate, acetonitrile, *tert*-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (25)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt;

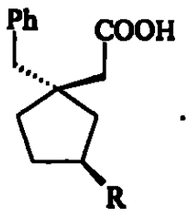
and

e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, aqueous sulfuric acid, aqueous acetic acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, and hydrochloric acid dissolved in acetic acid and water, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26)

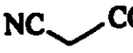


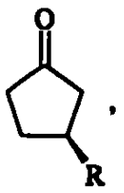
; or

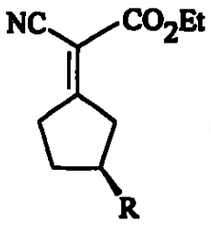
partitioning the product of Step d) between a mixture of aqueous hydrochloric acid and a solvent selected from chloroform,

dichloromethane, ethyl acetate, ethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, and *tert*-butylmethylether, and drying and evaporating the organic layer to produce the carboxylic acid of formula (26) 

More preferred is a process for the preparation of a compound of formula (26) wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

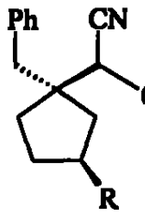
a) adding a cyanoacetate of formula (A) 

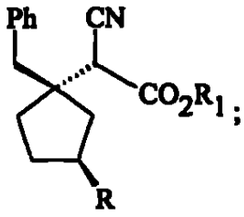
, wherein R_1 is ethyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21) 

, toluene, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst which is ammonium acetate, and heating the mixture at reflux over a Dean-Stark trap to produce the alkene of formula (22) 

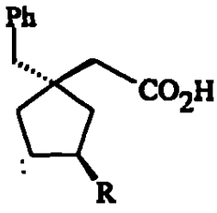
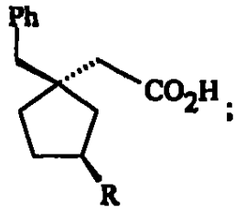
;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to -20°C to produce the addition

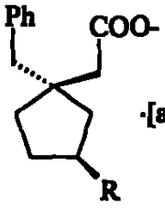
products of formulas (23a)  and (23b)

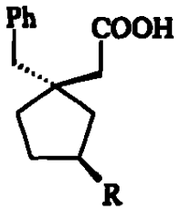
 ;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol, and heating the mixture at 100°C to 200°C, and then acidifying to produce the hydrolysis products of formulas (24a)

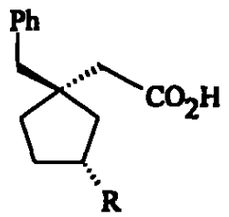
 and (24b)  ;

d) contacting the products of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (25)

 ·[amine-H]$^+$ as the (R)-α-methyl-benzylamine salt; and

e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26) 

Further, the invention provides a key intermediate of formula (6)



(6)

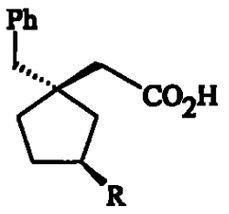
wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Preferred is a compound of formula (6) and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein R is C_1-C_{10} alkyl.

More preferred is a compound of formula (6) and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein R is selected from methyl, ethyl, and n-propyl.

Still more preferred is a compound of formula (6) named ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid.

Further, the invention provides a key intermediate of formula (26)



(26)

wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Preferred is a compound of formula (26) and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein R is C_1-C_{10} alkyl.

More preferred is a compound of formula (26) and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein R is selected from methyl, ethyl, and n-propyl.

Still more preferred is a compound of formula (26) named ((1R,3S)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid.

Further, the invention provides a compound of Formula I, wherein R is as defined above, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of Formula I described above.

Preferred is a compound of Formula I, wherein R is C_1-C_{10} alkyl, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of Formula I described above.

More preferred is a compound of Formula I, wherein R is selected from methyl, ethyl, and *n*-propyl, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of Formula I described above.

Still more preferred is a compound of Formula I selected from:

((1R,3S)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid; and

((1R,3S)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of Formula I described above.

Further, the invention provides a compound of Formula II, wherein R is as defined above, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of Formula II described above.

Preferred is a compound of Formula II, wherein R is C_1-C_{10} alkyl, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of Formula II described above.

More preferred is a compound of Formula II, wherein R is selected from methyl, ethyl, and *n*-propyl, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of Formula II described above.

Still more preferred is a compound of Formula II selected from:

((1S,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid; and

((1S,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of Formula II described above.

Further, the invention provides a compound of Formula III, wherein R is as defined above, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of Formula III described above.

Further, the invention provides a compound of Formula IV, wherein R is as defined above, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of Formula IV described above.

Further, the invention provides a compound of formula (6), wherein R is as defined above, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of formula (6) described above.

Preferred is a compound of formula (6), wherein R is C_1-C_{10} alkyl, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of formula (6) described above.

More preferred is a compound of formula (6), wherein R is selected from methyl, ethyl, and *n*-propyl, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of formula (6) described above.

Still more preferred is a compound of formula (6) named ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of formula (6) described above.

Further, the invention provides a compound of formula (26), wherein R is as defined above, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of formula (26) described above.

Preferred is a compound of formula (26), wherein R is C_1-C_{10} alkyl, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of formula (26) described above.

More preferred is a compound of formula (26), wherein R is selected from methyl, ethyl, and *n*-propyl, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of formula (26) described above.

Still more preferred is a compound of formula (26) named ((1R,3S)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid, prepared according to any one of the processes for the preparation of a compound of formula (26) described above.

Further, the invention provides a compound of Formula I selected from:

((1R,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid;

((1R,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride;

((1R,3R)-1-aminomethyl-3-ethyl-cyclopentyl)-acetic acid;

((1R,3R)-1-aminomethyl-3-ethyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride;

((1R,3R)-1-aminomethyl-3-propyl-cyclopentyl)-acetic acid; and

((1R,3R)-1-aminomethyl-3-propyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride.

Further, the invention provides a compound of Formula II selected from:

((1S,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid;

((1S,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride;

((1S,3R)-1-aminomethyl-3-ethyl-cyclopentyl)-acetic acid;

((1S,3R)-1-aminomethyl-3-ethyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride;

((1S,3R)-1-aminomethyl-3-propyl-cyclopentyl)-acetic acid; and

((1S,3R)-1-aminomethyl-3-propyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride.

Further, the invention provides compounds selected from:

E-Cyano-((R)-3-methyl-cyclopentylidene)-acetic acid ethyl ester;

Z-Cyano-((R)-3-methyl-cyclopentylidene)-acetic acid ethyl ester;

(R)-((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester;

(S)-((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester;

(R)-((1R,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester;

(S)-((1R,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester;

((1S,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-benzene;

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-carbamic acid methyl ester;

[(1S,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid;

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester;

(1S,3R)-1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid;

((1R,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester;

[(1R,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester;

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid *tert*-butyl ester;

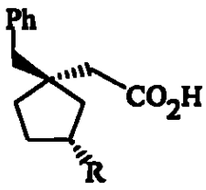
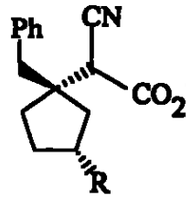
[(1S,3R)-1-Carboxymethyl-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid *tert*-butyl ester;

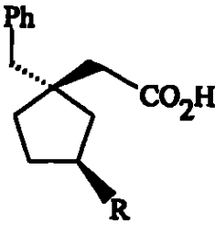
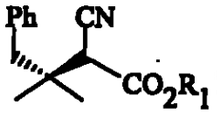
[(1S,3R)-1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid *tert*-butyl ester;

((1R,3R)-1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid;

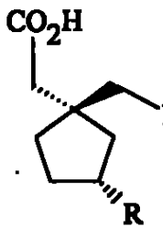
((1S,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester; and

[(1S,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester.

More preferred is a process for the preparation of a compound of formula (4a)  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, comprising, hydrolyzing a compound of formula (3a)  , wherein R_1 is H, alkyl, or benzyl.

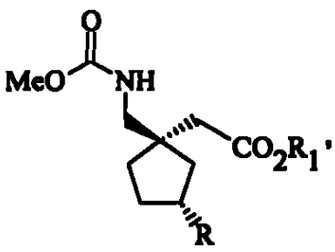
More preferred is a process for the preparation of a compound of formula (24a)  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, comprising, hydrolyzing a compound of formula (23a)  , wherein R_1 is H, alkyl, or benzyl.

More preferred is a process for the preparation of a compound of



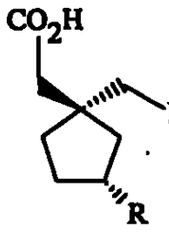
Formula I wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl,

and a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising, hydrolyzing a

compound of formula (41)  , wherein R_1 is H, alkyl, or

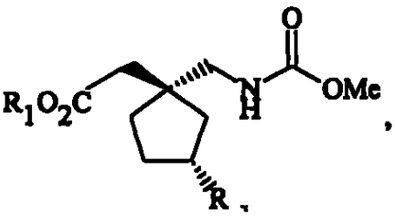
benzyl, and contacting, if desired, the product with an acid or a base.

More preferred is a process for the preparation of a compound of



Formula II wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl,

and a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising, hydrolyzing a

compound of formula (42)  , wherein R_1 is H,

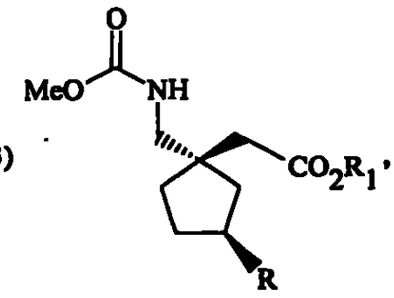
alkyl, or benzyl, and contacting, if desired, the product with an acid or a base.

More preferred is a process for the preparation of a compound of



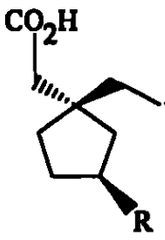
Formula III wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl,

and a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising, hydrolyzing a

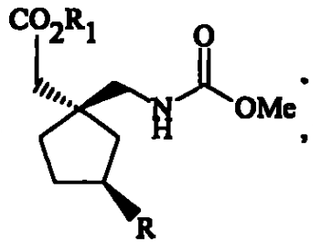
compound of formula (43)  , wherein R_1 is H, alkyl,

or benzyl, and contacting, if desired, the product with an acid or a base.

More preferred is a process for the preparation of a compound of

Formula IV  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl,

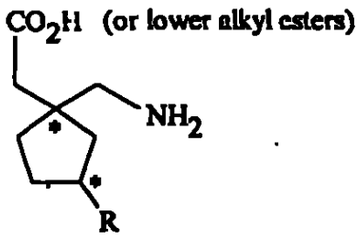
and a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising, hydrolyzing a

compound of formula (45)  , wherein R_1 is H, alkyl, or

benzyl, and contacting, if desired, the product with an acid or a base.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The instant invention is an important process as it permits the synthesis of single isomers; it is a route to stereospecific 3-substituted 5-membered rings of formula



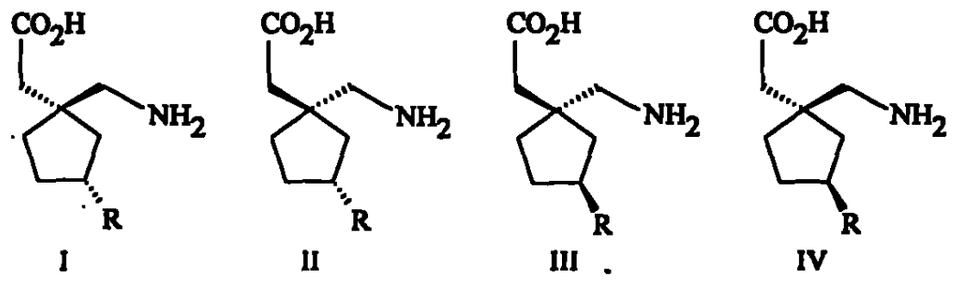
A key feature of the invention is the stereoselective preparation of a compound of formula (6) by selective fractional crystallization of a salt of formula (5) from a mixture of compounds of formulas (4a) and (4b), and conversion of a salt of formula (5) to a compound of formula (6). Another feature of the invention is the conversion of a compound of formula (2) to a mixture of compounds of formulas (3a) and (3b) wherein the yield of a compound of formula (3a) over a diastereomer of formula (3b) may be enhanced by optimizing certain reaction parameters such as, for example, temperature. Reaction of a compound of formula (2) at a relatively low temperature generally provides for a relatively higher yield of a compound of formula (3a) over (3b) than when the reaction is run at a higher temperature. The invention also provides for translation of the stereochemistry at the two chiral carbons of the cyclopentane ring of the resulting pure enantiomer of formula (6) into enantiomerically pure compounds of Formulas I or II with little or no racemization.

Another key feature of the invention is the stereoselective preparation of a compound of formula (26) by selective fractional crystallization of salt of formula (25) from a mixture of compounds of formulas (24a) and (24b), and conversion of a salt of formula (25) to a compound of formula (26). Another feature of the invention is the conversion of a compound of formula (22) to a mixture of compounds of formulas (23a) and (23b) wherein the yield of a compound of formula (23a) over a diastereomer of formula (23b) may be enhanced by optimizing certain reaction parameters such as, for example, temperature. Reaction of a compound of formula (22) at a relatively low temperature generally provides for a relatively higher yield of a compound of formula (23a) over (23b) than when the reaction is run at a higher temperature. The invention also provides for translation of the stereochemistry at the two chiral carbons of the cyclopentane ring of the resulting pure enantiomer of formula (26)

into enantiomerically pure compounds of Formulas III or IV with little or no racemization.

The final products are useful as agents in the treatment of epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, neuropathological disorders, gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome (IBS), inflammation especially arthritis, sleep disorders, premenstrual syndrome, and hot flashes.

The following experimental procedures provide a novel route to be used to stereoselectively synthesize 3-substituted cyclopentyl-based analogs of gabapentin and pharmaceutically acceptable salts thereof. These routes provide access to pure stereoisomers of Formulas I, II, III, and IV



wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl.

Examples 1 and 3 below each show a synthesis of a compound of Formula II wherein R is methyl.

Example 2 below shows a synthesis of a compound of Formula I wherein R is methyl.

It is understood that compounds of Formulas I, II, III, or IV, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, produced by a hydrolysis reaction such as, for example, step j) in the above process for the preparation of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or the process described above wherein a compound of formula (41) is hydrolyzed, may be formed as an acid or base salt thereof, which salt may be optionally converted to a free amino acid form or a pharmaceutically acceptable salt form thereof by methods well known to a skilled person in the pharmaceutical or chemical arts.

The following terms are defined as used herein.

As used herein the term "C_1-C_{10} alkyl" means a straight or branched alkyl group or radical containing from 1 to 10 carbon atoms. Illustrative examples of C_1-C_{10} alkyl include methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-1-propyl, 1,1-dimethylethyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 4-methyl-1-pentyl, 1-heptyl, 2-heptyl, 3-heptyl, 4-heptyl, 5-methyl-1-hexyl, 1-octyl, 2-octyl, 3-octyl, 4-octyl, 6-methyl-1-heptyl, 5,5-dimethylhexyl, 1-nonyl, 2-nonyl, 1-decyl, and 2-decyl.

The term "C_3-C_{10} cycloalkyl" means a cycloalkyl group or radical having from 3 to 10 carbon atoms. Illustrative examples of a C_3-C_{10} cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl and cyclodecyl.

The term "stereoisomer" means any of a group of isomers in which identical atoms are linked in the same order but differ in their spatial arrangement.

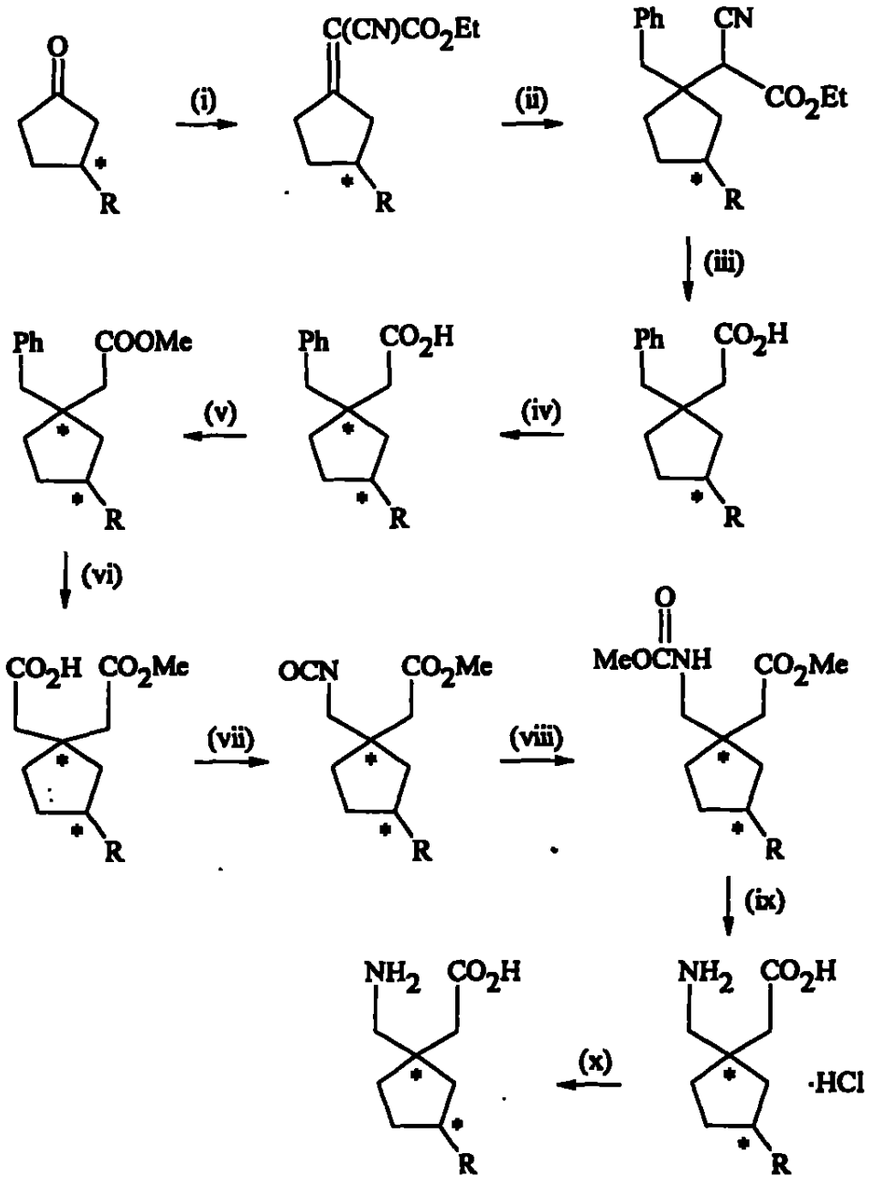
The term "hydrolysis" means an acid or base catalyzed reaction of a substrate with water such as, for example, reaction of a substrate with NaOH, KOH, LiOH, CsOH, H_2SO_4, HCl, HBr, CF_3CO_2H, CF_3SO_3H, H_3PO_4, HI, H_20, or HF, in solvents such as, for example, H_20, alcohols, acetone DMSO, DMF, dioxane, or glyme. When LiOH, NaOH, KOH, or CsOH are used, the solvent may be anhydrous. When Na_2CO_3, K_2CO_3, H_2SO_4, HCl, HBr, CF_3CO_2H, CF_3SO_3H, H_3PO_4, HI, HF, and the like are used, the solvent used is not anhydrous.

*	Asterisk symbol points out an enantiomerically enriched chiral carbon atom
AcOH	Acetic acid
Alkali hydroxide	LiOH, NaOH, KOH, or CsOH
NH_4OAc	Ammonium acetate
BnMgCl or $PhCH_2MgCl$	Benzylmagnesium chloride
t-BuOH or *tert*-butyl alcohol	1,1-Dimethylethanol
^{t}Butyl	1,1-Dimethylethyl

CH_2Cl_2	Dichloromethane
CCl_4	Carbon tetrachloride
$CDCl_3$	Deuterochloroform
$(CH_3)_3SiCHN_2$	Trimethylsilyldiazomethane
CN	Carbon-nitrogen triple bond (nitrile)
$(COCl)_2$	Oxalyl chloride
CsOH	Cesium hydroxide
de	Diastereomeric excess
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DMF	N,N-Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
DMSO-d_6	Deuterated dimethylsulfoxide
ee	Enantiomeric excess
Et	Ethyl
EtOAc	Ethyl acetate
Et_3N	Triethylamine
HCl	Hydrogen chloride
HCl (aq)	Hydrochloric acid
6*N* HCl	6 normal hydrochloric acid
HCl (g)	Hydrogen chloride (gaseous)
^{1}H-NMR	Proton (nuclear) magnetic resonance spectroscopy
IR	Infrared spectroscopy
J	Coupling constant in Hz
KOH	Potassium hydroxide
LCMS	Liquid chromatography-mass spectrometry
LiOH	Lithium hydroxide
Me	Methyl
MeO	Methoxy
MeCN	Acetonitrile
MeI	Iodomethane

MeOH	Methanol
$MgSO_4$	Magnesium sulfate
MS (ES^+)	Positive ion electrospray mass spectrometry
MS (ES^-)	Negative ion electrospray mass spectrometry
MS (CI^+)	Positive ion chemical ionisation mass spectrometry
MS (CI^-)	Negative ion chemical ionisation mass spectrometry
m/z	mass per unit charge
$NCCH_2CO_2Et$	Ethyl cyanoacetate
$NaIO_4$	Sodium periodate
NaOH	Sodium hydroxide
ODS	Octadecyl-functionalized silica gel
Ph	Phenyl
$(i\text{-}Pr)_2NEt$	Diisopropylethylamine
R_f	R_f value
$RuCl_3$	Ruthenium(III) chloride
$SOCl_2$	Thionyl chloride
TFA or CF_3CO_2H	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran

General Route A



Reagents and Conditions:

(i) $NCCH_2CO_2Et$, catalyst (e.g., NH_4OAc, ACOH);

(ii) BnMgCl;

(iii) hydrolysis using, for example, alkali hydroxide (e.g., KOH);

(iv) a) resolution using a resolving agent (e.g., (R)- or (S)-α-methylbenzylamine);

b) conversion of the enriched stereoisomer to the free acid using, for example, hydrochloric acid;

(v) esterification using, for example, MeI and DBU;

(vi) oxidation using, for example, $RuCl_3$ and $NaIO_4$;

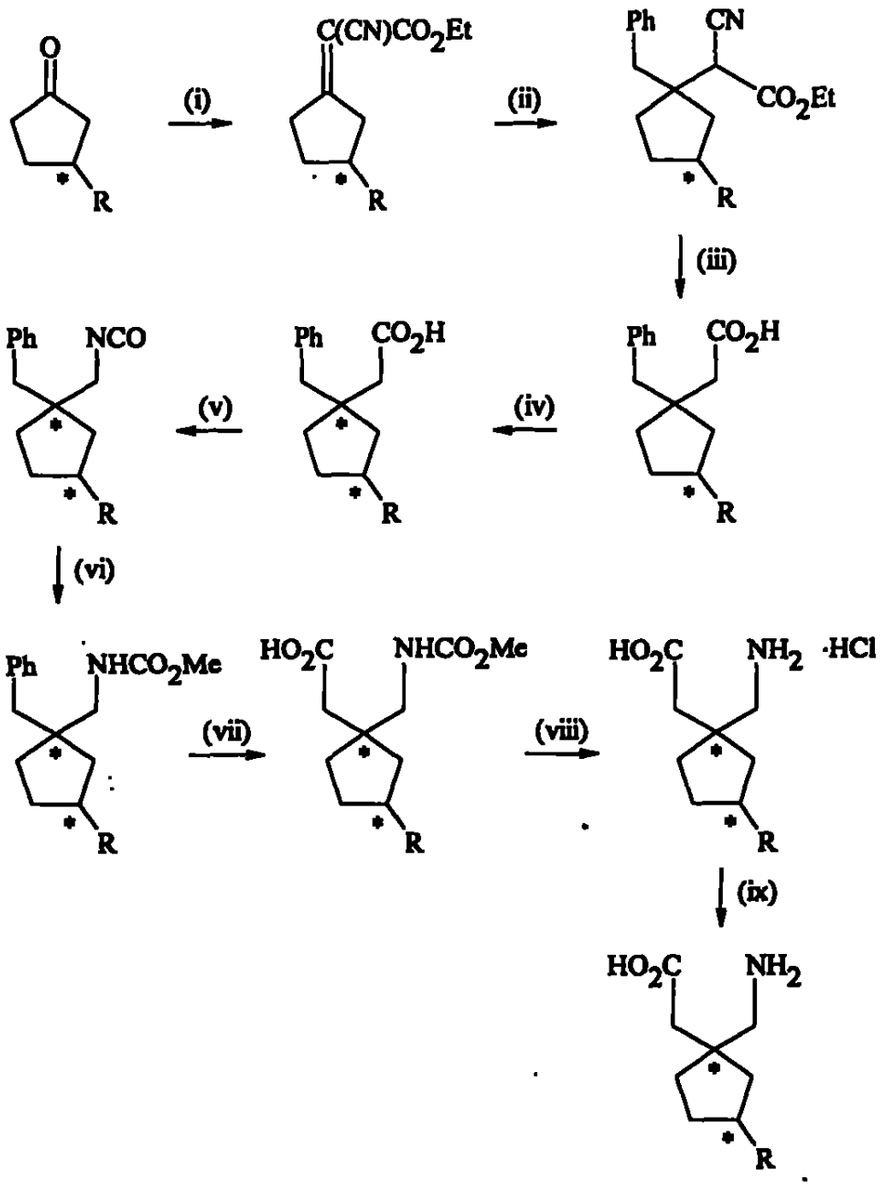
(vii) $(PhO)_2P(O)N_3$ and a base (e.g., Et_3N);

(viii) MeOH;

(ix) hydrolysis using HCl (aq);

(x) conversion to the free amino acid using, for example, H_2O and alkali hydroxide (e.g., NaOH).

General Route B



Reagents and Conditions:

(i) $NCCH_2CO_2Et$, catalyst (e.g., NH_4OAc, ACOH);

(ii) BnMgCl;

(iii) hydrolysis using, for example, alkali hydroxide (e.g., KOH);

(iv) a) resolution using a resolving agent (e.g., (R)- or (S)-α-methylbenzylamine);

b) conversion of salt of enriched stereoisomer to the free acid using, for example, hydrochloric acid;

(v) $(PhO)_2P(O)N_3$ and base (e.g., Et_3N);

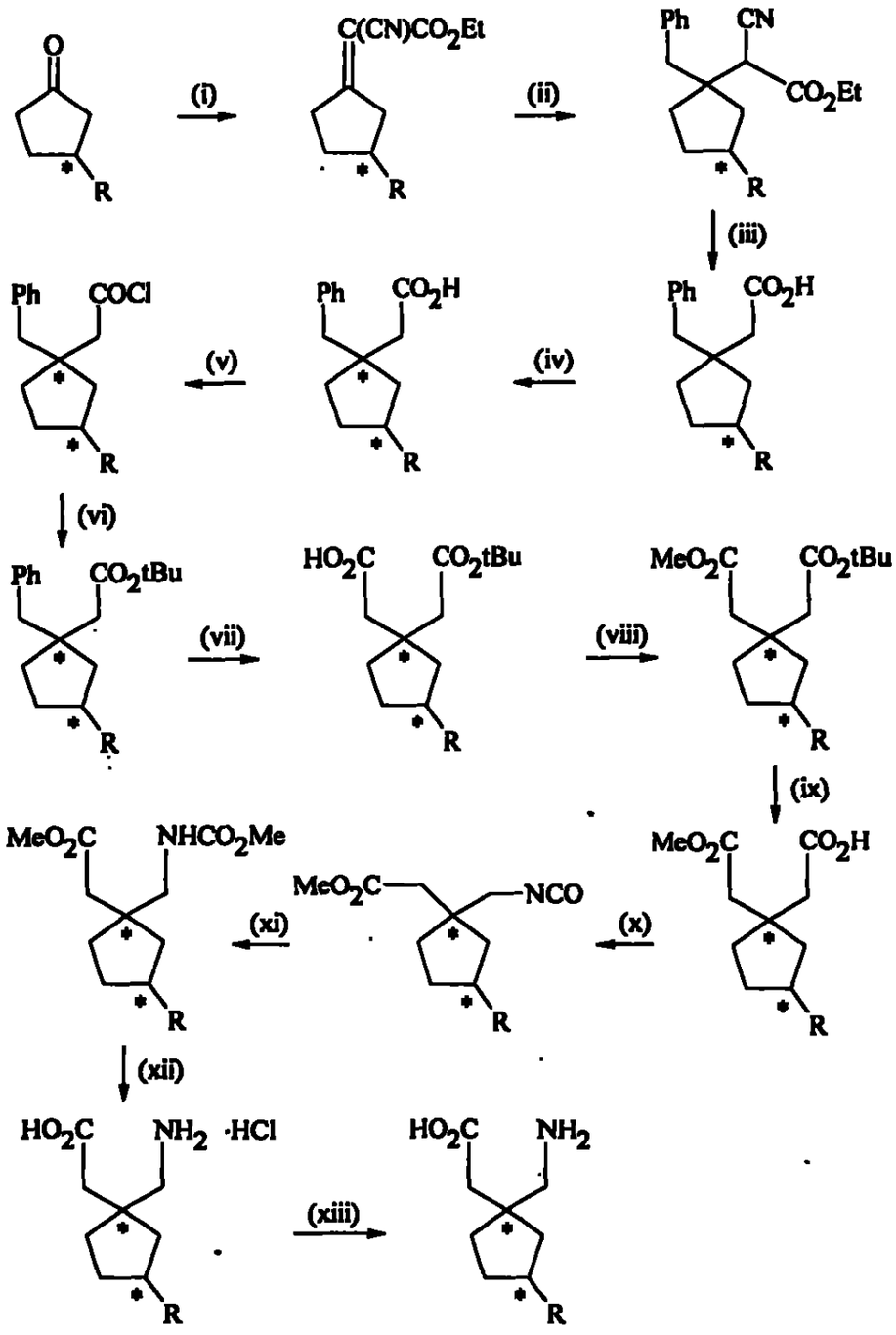
(vi) MeOH;

(vii) oxidation using, for example, $RuCl_3$ and $NaIO_4$;

(viii) hydrolysis using HCl (aq);

(ix) conversion to the free amino acid using, for example, H_2O and alkali hydroxide (e.g., NaOH).

General Route C



Reagents and Conditions:

(i) $NCCH_2CO_2Et$, catalyst (e.g., NH_4OAc, ACOH);

(ii) BnMgCl;

(iii) hydrolysis using, for example, alkali hydroxide (e.g., KOH);

(iv) a) resolution using a resolving agent (e.g., (R)- or (S)-α-methylbenzylamine);

b) conversion of salt of enriched stereoisomer to the free acid using, for example, hydrochloric acid;

(v) chlorination using, for example, $(COCl)_2$ or $SOCl_2$;

(vi) tBuOH and base (e.g., Et_3N);

(vii) oxidation using, for example, $RuCl_3$ and $NaIO_4$;

(viii) esterification using, for example, $(CH_3)_3SiCHN_2$ and MeOH;

(ix) dealkylation using, for example, CF_3CO_2H;

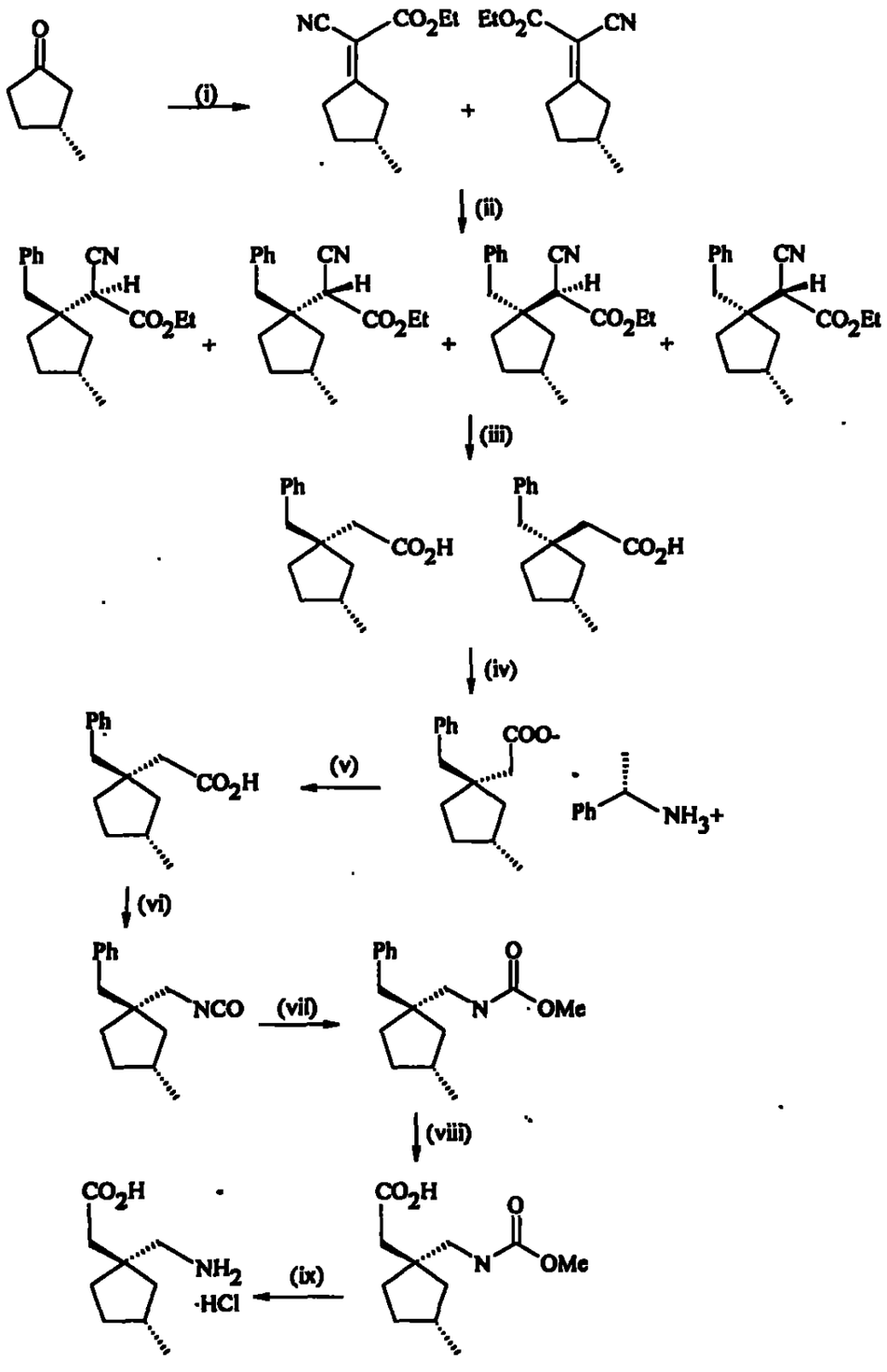
(x) $(PhO)_2P(O)N_3$ and a base (e.g., Et_3N);

(xi) MeOH;

(xii) hydrolysis using HCl (aq);

(xiii) conversion to the free amino acid using, for example, H_2O and alkali hydroxide (e.g., NaOH).

EXAMPLE 1



(i) $NCCH_2CO_2Et$, NH_4OAc, AcOH, toluene, reflux;

(ii) $PhCH_2MgCl$, THF, -78°C;

(iii) KOH, ethylene glycol, 160°C;

(iv) (S)-(-)-α-methyl benzylamine, EtOAc, 0°C;

(v) HCl (aq);

(vi) $(PhO)_2P(O)N_3$, Et_3N, toluene, reflux;

(vii) MeOH, toluene, reflux;

(viii) $RuCl_3$, $NaIO_4$, CCl_4, MeCN, H_2O;

(ix) 6*N* HCl, 1,4-dioxane.

(E and Z)-Cyano-((R)-3-methyl-cyclopentylidene)-acetic acid ethyl ester

(R)-(+)-3-Methylcyclopentanone (5 g, 51.0 mmol), ethyl cyanoacetate (5.42 mL, 51.0 mmol), ammonium acetate (0.4 g, 5.1 mmol), and glacial acetic acid (0.58 mL, 10.2 mmol) were refluxed in toluene (30 mL) using a Dean-Stark trap. After 6 hours, the mixture was allowed to cool and diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with water (3 × 80 mL), brine, and dried ($MgSO_4$). The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel, heptane/ethyl acetate, 9:1) to give 8.87 g (90%) of a 1:1 mixture of (E and Z)-cyano-((R)-3-methyl-cyclopentylidene)-acetic acid ethyl ester;

R_f (heptane-ethyl acetate, 9:1) 0.28;

IR thin film(cm^{-1}) 2225 (CN), 1724 (C=O), 1617 (C=C);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 4.27 (2H, q, *J* 7.2, CO_2CH_2Me), 4.26 (2H, q, *J* 7.2, CO_2CH_2Me), 3.35 (1H, dt, *J* 7.1, 1.6), 3.30 (1H, dt, *J* 7.1, 1.6), 3.23 (1H, ddd, *J* 8.1, 3.5, 1.7), 3.18 (1H, ddd, *J* 8.1, 3.4, 1.7), 3.05-2.67 (4H, m), 2.50-2.32 (2H, m), 2.29-1.96 (4H, m), 1.50-1.35 (2H, m), 1.34 (3H, t, *J* 7.2, CO_2CH_2Me), 1.33 (3H, t, *J* 7.1, CO_2CH_2Me), 1.10 (3H, d, *J* 6.6, Me), 1.08 (3H, d, *J* 6.6, Me);

MS (ES^-): *m/z* 192 (M-H, 100%).

(R and S)-((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester and (R and S)-((1R,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester

A mixture of (E and Z)-cyano-((R)-3-methyl-cyclopentylidene)-acetic acid ethyl ester (4.13 g, 21.4 mmol) in THF (30 mL) was added over 1 hour to a stirring solution of benzylmagnesium chloride (27.7 mL of a 1 M solution in ether, 27.7 mmol) in THF (50 mL) at -78°C under argon. After stirring for a further 1 hour, the mixture was quenched by addition of saturated ammonium chloride solution (15 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature, diluted with ether (30 mL), and dilute hydrochloric acid (20 mL) was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer was further extracted with ether (2 × 40 mL). The combined ether layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel, heptane-ethyl acetate, 95:5) to give 5.8 g (100%) of a 7:7:3:3 mixture of diastereomeric (R and S)-((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester and (R and S)-((1R,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester;

R_f (heptane-ethyl acetate, 9:1) 0.32;

IR thin film (cm^{-1}) 2246 (CN), 1740 (C=O), 1603 (C=C);

MS (ES^-) *m/z* 284 (M-H, 100%).

<u>((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid and ((1R,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid</u>

The mixture of (R and S)-((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester and (R and S)-((1R,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester (1 g, 3.5 mmol) and potassium hydroxide (1.2 g, 21.4 mmol) were heated to 160°C in ethylene glycol (5 mL) for 16 hours. After this time, the mixture was allowed to cool and dilute hydrochloric acid (150 mL) was added carefully. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 50 mL), and the combined organic fractions were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel, heptane/ethyl acetate, 98:2) to give 0.65 g (80%) of a 7:3 mixture of ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid and ((1R,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid as an oil;

R_f (heptane-ethyl acetate, 98:2) 0.36;

IR thin film (cm^{-1}) 1702 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) major isomer ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid: δ 7.31-7.21 (5H, m, Ph), 2.82 (1H, d, *J* 13.4, $CH_AH_BCO_2H$), 2.76 (1H, d, *J* 13.4, $CH_AH_BCO_2H$), 2.33 (2H, br s, CH_2Ph), 2.19-1.66 (m), 1.62-1.52 (m), 1.11 (1H, dd, *J* 13.0, 9.9), 1.01 (3H, d, *J* 6.6, Me); minor isomer ((1R,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid: δ 7.31-7.21 (5H, m, Ph), 2.89 (1H, d, *J* 13.2, $CH_AH_BCO_2H$), 2.84 (1H, d, *J* 13.4, $CH_AH_BCO_2H$), 2.28 (2H, br s, CH_2Ph), 2.19-1.66 (m), 1.62-1.52 (m), 1.30-1.17 (m), 1.00 (3H, d, *J* 6.6, Me);

MS (Cl^-): *m/z* 231 (M-H, 100%).

<u>((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid</u>

(s)-(-)-α-Methyl benzylamine (8.8 g, 72.7 mmol) was added to a stirring solution of the diastereomeric mixture of ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid and ((1R,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid (16.9 g, 72.7 mmol) dissolved in the minimum quantity of ethyl acetate. The mixture was placed in the fridge and left for 1 hour. After this time, the acid salt had crystallised out and this was filtered off. The salt was recrystallized several times from ethyl acetate (to 95% de). The salt was taken up in ethyl acetate, washed with dilute hydrochloric acid, brine and dried ($MgSO_4$). The solvent was evaporated under reduced pressure to give 6.8 g (40%) of ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid; LCMS (Prodigy® (Phenomenex, Ltd.) ODS 3 50 mm × 4.6 mm id column, 5-50% Acetonitrile/water) Retention Time = 2.01 min, 98% purity.

<u>((1S,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-benzene</u>

Diphenylphosphoryl azide (4.48 g, 16 mmol), triethylamine (1.69 g, 16.8 mmol), and acid ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid (3.74 g, 16 mmol) were refluxed in toluene (40 mL) for 17 hours. The mixture was allowed to cool

and then taken up in ethyl acetate (150 mL), washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (200 mL), brine (150 mL), and dried ($MgSO_4$). The solvent was removed under reduced pressure to give 3.69 g (100%) of ((1S,3R)-1-isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-benzene, which was used without further purification;

R_f (heptane-ethyl acetate, 8:2) 0.36;

IR thin film (cm^{-1}) 2262 (CN).

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-carbamic acid methyl ester

((1S,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-benzene (3.69 g, 16 mmol) was refluxed in methanol (10 mL) and toluene (20 mL) for 16 hours and then allowed to cool to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by chromatography (silica gel, heptane-ethyl acetate 9:1) to give 2.66 g (63%) of ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-carbamic acid methyl ester;

R_f (heptane-ethyl acetate, 8:2) 0.28;

IR thin film (cm^{-1}) 1709 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 7.32-7.16 (5H, m, Ph), 4.60 (1H, bs, *NH*), 3.68 (3H, s, OMe), 3.18-3.00 (2H, m, C*H*$_2$NH), 2.62-2.60 (2H, s, C*H*$_2$Ph), 0.99 (3H, d, *J* 6.8, Me), 2.05-1.92, 1.87-1.72, 1.60-1.40, 1.00-0.89 (7H, m);

MS (ES^+) *m/z* 262 (M+H, 90%), 302 (M+CH_3CN+H,100%);

LCMS (Prodigy® ODS 3 50 mm × 4.6 mm id column, 5-50% Acetonitrile (0.05% formic acid)/water (0.05% formic acid)) Retention Time = 2:11, 94% de.

[(1S,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-carbamic acid methyl ester (2.6 g, 9.9 mmol) and sodium periodate (29.8 g, 140 mmol) were stirred together in carbon tetrachloride (30 mL), acetonitrile (30 mL), and water for 6 hours. The mixture was cooled to 0°C, and ruthenium(III) chloride (0.04 g, 0.2 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction was allowed to warm to room

temperature and stirred for 20 hours. Diethyl ether (50 mL) was added, and the mixture was then extracted with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (200 mL). The aqueous layer was acidified to pH 1 with 4N hydrochloric acid and re-extracted with ethyl acetate (200 mL), dried ($MgSO_4$), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel, eluting with a gradient of heptane to 1:1 heptane:ethyl acetate) to give 0.32 g (14%) of [(1S,3R)-1-(methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid;

R_f (heptane-ethyl acetate, 8:2) 0.30;

IR thin film (cm^{-1}) 3338 (NH), 1712 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 9.29 (1H, s, COOH), 5.17 (1H, bs, NH), 3.71 (3H, s, OMe), 3.30 (1H, dd, *J* 14.4, 7.1, $CH_AH_BNH_2$), 3.17 (1H, dd, *J* 14.4, 6.6, $CH_AH_BNH_2$), 2.37 (2H, s, CH_2COOH), 2.20-1.00 (7H, m), 1.01 (3H, d, *J* 6.4, CH*Me*);

MS (ES^+) *m/z* 230 (M+H, 63%), 481 (M+Na,100).

<u>((1S,3R)-1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride</u>

[(1S,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid (0.32 g, 1.4 mmol) was refluxed in a mixture of 1,4-dioxane (3 mL) and 6N Hydrochloric acid (8 mL) for 4 hours. The mixture was allowed to cool, diluted with water (200 mL), and washed with dichloromethane (2 × 200 mL). The aqueous layer was evaporated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethyl acetate/methanol to give 0.17 g (59%) of ((1S,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride;

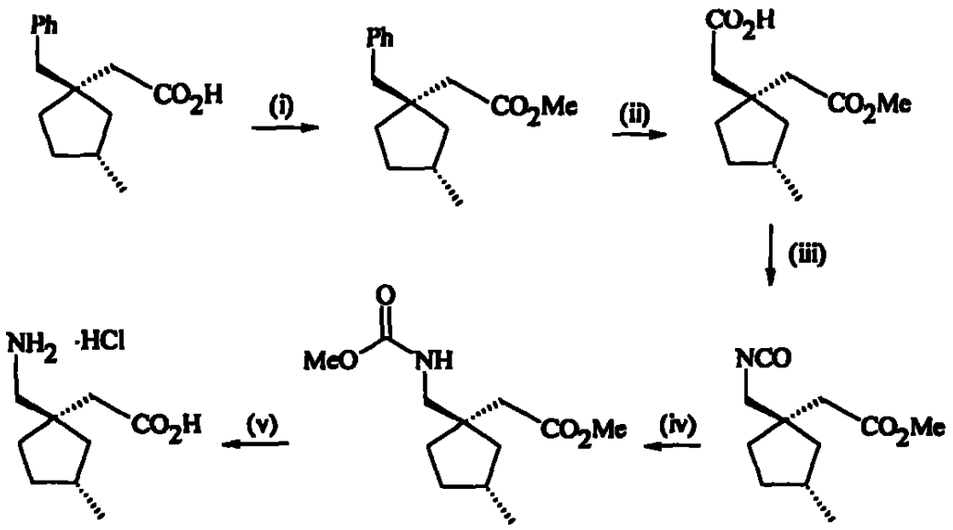
IR thin film (cm^{-1}) 1710 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 2.96 (1H, d, *J* 12.8, $CH_AH_BNH_2$), 2.90 (1H, d, *J* 12.8, $CH_AH_BNH_2$), 2.40 (2H, s, CH_2COOH), 2.04 (1H, m, C*H*Me), 1.81-1.61, 1.51-1.43, 1.21-1.11 (5H, m), 1.06 (1H, dd, *J* 12.8, 10.4), 0.97 (3H, d, *J* 6.35, Me);

MS (ES^+) *m/z* 173 (M+H, 100%), 196 (M+Na, 10%);

LCMS (Prodigy® ODS 3 50 mm × 4.6 mm id column, 5% for 2 min, 5-50% over 1.5 min of Acetonitrile (0.05% formic acid)/water (0.05% formic acid)) Retention Time = 0.92, 94% de.

EXAMPLE 2



(i) $(CH_3)_3SiCHN_2$, MeOH, toluene;

(ii) $RuCl_3$, $NaIO_4$, CCl_4, MeCN, H_2O;

(iii) $(PhO)_2P(O)N_3$, Et_3N, toluene, reflux;

(iv) MeOH, toluene, reflux;

(v) 6*N* HCl, 1,4-dioxane.

<u>((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester</u>

Trimethylsilyldiazomethane (31.5 mL of a 2 M solution in hexanes, 63 mmol) was added dropwise to a stirring solution of ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid (10 g, 43 mmol) in toluene (80 mL) and methanol (20 mL) at 0°C under argon, and the mixture was allowed to warm to room temperature. The mixture was stirred for 1 hour, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in ethyl acetate (50 mL), washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, dilute hydrochloric acid, dried

($MgSO_4$), and the solvent removed *in vacuo* to give 10.6 g (100%) of ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester;

R_f (heptane-ethyl acetate, 9:1) 0.40;

IR thin film (cm^{-1}) 1736 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.30-7.18 (5H, m, Ph), 3.69 (3H, s, OMe), 2.78 (1H, d, *J* 13.4, $CH_AH_BCO_2Me$), 2.72 (1H, d, *J* 13.4, $CH_AH_BCO_2Me$), 2.28 (2H, s, CH_2Ph), 2.16-1.50 (5H, m), 1.30-1.03 (2H, m), 1.00 (3H, d, *J* 6.6, Me).

((1S,3R)-1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester (10.5 g, 43 mmol) and sodium periodate (128.0 g, 598 mmol) were stirred together in carbon tetrachloride (120 mL), acetonitrile (120 mL), and water (210 mL) for 1 hour. The mixture was cooled to 10°C, and ruthenium(III) chloride (0.177 g, 0.86 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 20 hours. Diethyl ether (100 mL) was added, and the mixture was acidified to pH 1 with concentrated hydrochloric acid and then extracted with ether (2 × 200 mL). The organic layer was extracted with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (2 × 200 mL) which was then acidified to pH 1 with 4N hydrochloric acid and re-extracted with ethyl acetate, dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (silica gel, eluting with a gradient of heptane to 1:1 heptane:ethyl acetate) to give 8.02 g (87.7%) of ((1S,3R)-1-methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid;

R_f (heptane-ethyl acetate, 1:1) 0.46;

IR thin film (cm^{-1}) 3100 (OH), 1737 (C=O), 1705 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 3.68 (3H, s, OMe), 2.67-2.51 (4H, m), 2.06 (1H, m), 1.97-1.79 (2H, m), 1.76-1.59 (2H, m), 1.29-1.08 (2H, m), 1.01 (3H, d, *J* 6.6, Me);

MS (ES^+) *m/z* 215 (M+H), 278 (M+Na, 100), 451 (2M+Na, 80%).

((1R,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester

Diphenylphosphoryl azide (8.07 mL, 37.4 mmol), triethylamine (5.36 mL, 39 mmol), and ((1S,3R)-1-methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid (7.93 g, 37 mmol) were refluxed in toluene (80 mL) for 17 hours. The mixture was allowed to cool and then taken up in ethyl acetate (250 mL), washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (250 mL), brine (100 mL), and dried ($MgSO_4$). The solvent was removed under reduced pressure to give 7.82 g (100%) of ((1R,3R)-1-isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester which was used without further purification;

IR thin film (cm^{-1}) 2264 (CN), 1732 (C=O).

[(1R,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester

((1R,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester (7.82 g, 37 mmol) was refluxed in methanol (30 mL) and toluene (80 mL) for 17 hours and then allowed to cool to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by chromatography (silica gel, heptane to heptane:ether 8:2) to give 2.60 g (29%) of [(1R,3R)-1-(methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester;

R_f (heptane-ethyl acetate, 1:1) 0.52;

IR thin film (cm^{-1}) 1728 (C=O), 1716 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 3.67 (6H, s, OMe, $NHCO_2Me$), 3.21 (1H, dd, *J* 7.08, 14.2, $CH_AH_BNHCO2Me$), 3.11 (1H, dd, *J* 6.10, 13.9, $CH_AH_BNHCO_2Me$), 2.36 (2H, s, CH_2CO_2Me), 2.05 (1H, m, CHMe), 1.86-1.46 & 1.29-1.18 (5H, m), 0.99 (3H, d, *J* 6.59, Me).

((1R,3R)-1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride

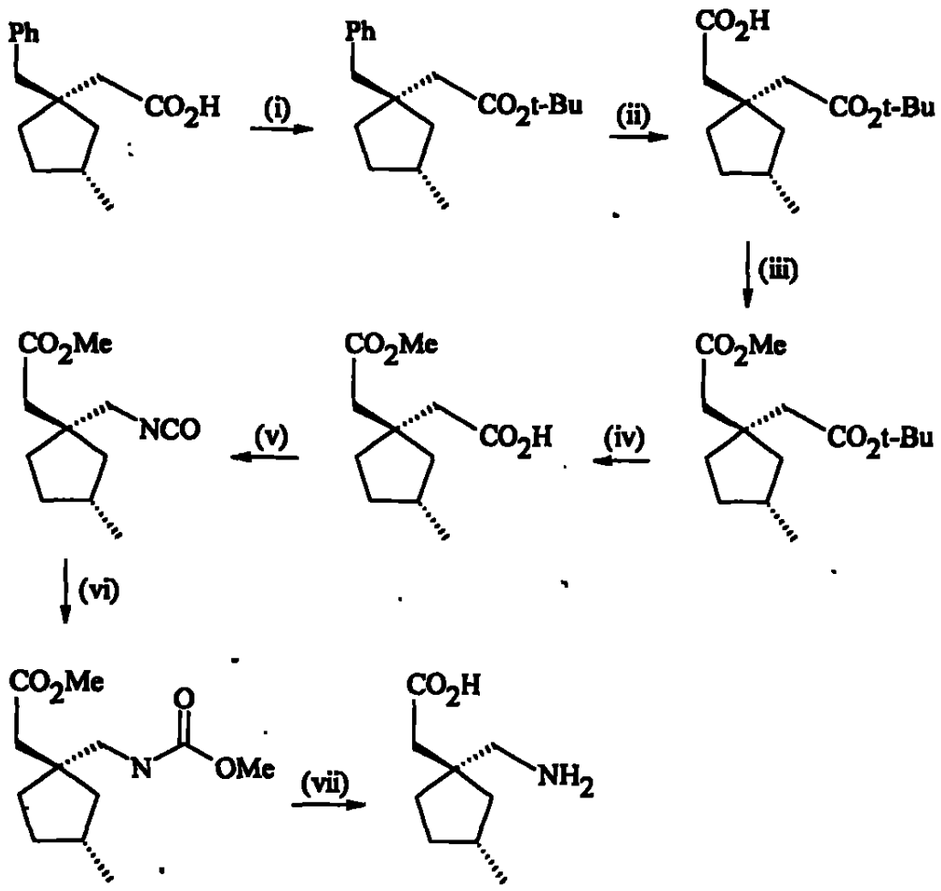
[(1R,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester (2.60 g, 37 mmol) was refluxed in a mixture of 1,4-dioxane (15 mL)

and 6N Hydrochloric acid (30 mL) for 16 hours. The mixture was allowed to cool, diluted with water (80 mL), and washed with dichloromethane (2 × 200 mL). The aqueous layer was evaporated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethyl acetate/methanol (95:5) to give 0.55 g (25%) of ((1R,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride;

IR thin film (cm^{-1}) 1724 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 2.92 (1H, d, *J* 12.9, CH_AH$_B$N), 2.87 (1H, d, *J* 12.9, CH$_A$$H_B$N), 2.45 (1H, d, *J* 15.9, CH_AH$_B$COOH), 2.40 (1H, d, *J* 15.9, CH$_A$$H_B$COOH), 1.95 (1H, m), 1.84-1.72 (2H, m), 1.60-1.48 (2H, m), 1.20 (1H, m), 1.04 (1H, m), 0.96 (3H, d, *J* 6.8, Me).

EXAMPLE 3



(i) a) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2; b) *t*-BuOH, $(i\text{-Pr})_2Net$, CH_2Cl_2;

(ii) $RuCl_3$, $NaIO_4$, CCl_4, MeCN, H_2O;

(iii) $(CH_3)_3SiCHN_2$, MeOH, toluene;

(iv) CF_3CO_2H, CH_2Cl_2;

(v) $(PhO)_2P(O)N_3$, Et_3N, toluene, reflux;

(vi) MeOH, toluene, reflux;

(vii) 6*N* HCl, 1,4-dioxane.

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid *tert*-butyl ester

Oxalyl chloride (4.14 mL, 47 mmol) was added dropwise to a stirring solution of ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid (10 g, 43 mmol) in dichloromethane under argon at room temperature. The reaction mixture was cooled to 5°C, dimethylformamide (1 mL) was carefully added, and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for a further 2 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue diluted with dichloromethane (60 mL). 1,1-Dimethylethanol (15 mL) was carefully added to the reaction mixture under argon followed by diisopropylethylamine (11.5 mL, 65 mmol). The mixture was stirred for 17 hours and then taken up in ethyl acetate, washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (2 × 200 mL), and dried ($MgSO_4$). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by chromatography (silica gel, eluting with a gradient of heptane to 9:1 heptane:ethyl acetate) to give 10.92 g (88%) of ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid *tert*-butyl ester;

R_f (heptane-ethyl acetate, 9:1) 0.64;

IR thin film (cm^{-1}) 1724 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz;$CDCl_3$): δ 7.29-7.17 (5H, m, Ph), 2.77 (1H, d, *J* 13.6, CH_AH_BPh), 2.71 (1H, d, *J* 13.6, CH_AH_BPh), 2.18 (1H, s, $CH_AH_BCO_2{}^tButyl$), 2.17 (1H, s,$CH_AH_BCO_2{}^tButyl$) , 1.49 (9H, s, CMe_3), 2.17-1.5 & 1.30-1.00 (7H, m), 1.00 (3H, d, *J* 6.8, CH*Me*).

[(1S,3R)-1-Carboxymethyl-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid *tert*-butyl ester

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid *tert*-butyl ester (10.72 g, 37.2 mmol) and sodium periodate (124.77 g, 0.583 mol) were stirred together in carbon tetrachloride (120 mL), acetonitrile (120 mL), and water (210 mL) for 2 hours. The mixture was cooled to 0°C, and ruthenium(III) chloride (0.173 g, 0.83 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 48 hours. Diethyl ether (60 mL) was added, and the mixture was then acidified to pH 2 by the addition of dilute hydrochloric acid. The mixture was extracted with ethyl acetate (2 × 200 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (silica gel, eluting with a gradient of heptane to 1:1 heptane:ethyl acetate) to give 7.01 g (73.5%) of [(1S,3R)-1-carboxymethyl-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid *tert*-butyl ester;

R_f (heptane-ethyl acetate, 1:1) 0.58;

IR thin film (cm^{-1}) 2953 (OH), 1726 (C=O) 1705 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 2.51 (2H, s, CH_2CO), 2.46 (2H, s, CH_2CO), 1.47 (9H, s, CMe_3), 2.05-2.15, 1.95-1.80, 1.75-1.60, 1.30-1.03 (7H, m), 1.01 (3H, d, *J* 6.4, Me).

[(1S,3R)-1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid *tert*-butyl ester

Trimethylsilyldiazomethane (14 mL of a 2 M solution in hexanes, 26.9 mmol) was added dropwise to a stirring solution of [(1S,3R)-1-carboxymethyl-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid *tert*-butyl ester (6.9 g, 26.9 mmol) in toluene (60 mL) and methanol (15 mL) at 10°C under argon, and the mixture was allowed to warm to room temperature. The mixture was stirred for 2 hours, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in ethyl acetate (200 mL), washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, dilute hydrochloric acid, dried ($MgSO_4$), and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (silica gel, eluting with a gradient of heptane to 95:5 heptane:ethyl acetate) to give 6.73 g (92.4%) of [(1S,3R)-1-methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid *tert*-butyl ester;

R_f (heptane-ethyl acetate, 9:1) 0.36;

IR thin film (cm^{-1}) 1738 (C=O) 1732 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 3.65 (3H, s, OMe), 2.52 (2H, m, CH_2CO_2), 2.45 (1H, d, *J* 4.8, CH_2CO_2), 1.44 (9H, s, CMe_3), 2.05-1.5, 1.30-1.10 (7H, m), 1.00 (3H, d, *J* 6.8, Me).

((1R,3R)-1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid

[(1S,3R)-1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid *tert*-butyl ester (6.64 g, 24.6 mmol) and trifluoroacetic acid (10 mL) were stirred together in dichloromethane (30 mL) for 17 hours at room temperature. The mixture was carefully poured into aqueous sodium carbonate and extracted with ethyl acetate (200 mL). The aqueous was acidified to pH 1 with concentrated hydrochloric acid and re-extracted with ethyl acetate (3 × 200 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (silica gel, eluting with a gradient of heptane to 1:1 heptane:ethyl acetate) to give 5.26 g (100%) of [(1R,3R)-1-methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid;

R_f (heptane-ethyl acetate, 1:1) 0.46;

IR thin film (cm^{-1}) 2952 (OH), 1737 (C=O), 1706(C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 3.68 (3H, s, OMe), 2.67 (1H, d, *J* 15.0, $CH_AH_BCO_2$), 2.61 (1H, d, *J* 14.9, $CH_AH_BCO_2$), 2.58 (1H, d, *J* 14.8, $CH_AH_BCO_2$), 2.53 (1H, d, *J* 14.8, $CH_AH_BCO_2$), 1.93-1.81, 1.75-1.59, 1.75-1.63 (6H, m), 1.16 (1H, dd, *J* 19.5, 9.3), 1.01 (3H, d, *J* 6.35, Me).

((1S,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester

Diphenylphosphoryl azide (5.35 mL, 24.8 mmol), triethylamine (3.55 mL, 25.6 mmol), and [(1R,3R)-1-methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid (5.26 g, 24.5 mmol) were refluxed in toluene (80 mL) for 17 hours. The mixture was allowed to cool and then taken up in ethyl acetate (300 mL), washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (250 mL), brine (200 mL), and dried ($MgSO_4$). The solvent was removed under reduced

pressure to give 5.19 g (100%) of ((1S,3R)-1-isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester which was used without further purification; IR thin film (cm^{-1}) 2262 (NCO), 1732 (C=O).

[(1S,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester

((1S,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester (5.19 g, 24.5 mmol) was refluxed in methanol (30 mL) and toluene (80 mL) for 17 hours and then allowed to cool to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by chromatography (silica gel, heptane-ethyl acetate 9:1) to give 4.62 g (77%) of [(1S,3R)-1-(methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester; R_f (heptane-ethyl acetate, 1:1) 0.59;

IR thin film (cm^{-1}) 1730 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 3.68 (6H, s, O*Me*, $NHCO_2$*Me*), 3.27 (1H, dd, *J* 13.7, 6.8, CH_AH$_B$NHCO$_2$Me), 3.13 (1H, dd, *J* 13.9, 6.4, CH$_A$$H_B$NHCO$_2$Me), 2.37 (1H, d, *J* 13.9, CH_AH$_B$CO$_2$), 2.33 (1H, d, *J* 13.9, CH$_A$$H_BCO_2$), 2.09-1.99 (1H, m, C*H*Me), 1.88-1.76, 1.69-1.43, 1.28-1.19 (6H, m), 1.01 (3H, d, *J* 6.4, Me); *m/z* (CI^+) 244 (M+H, 100%).

((1S,3R)-1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride

[(1S,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester (2.84 g, 11.7 mmol) was refluxed in a mixture of 1,4-dioxane (15 mL) and 6N Hydrochloric acid (30 mL) for 17 hours. The mixture was allowed to cool, diluted with water (200 mL), and washed with dichloromethane (2 × 100 mL). The aqueous layer was evaporated under reduced pressure, and the residue was recrystallized from ethyl acetate/methanol (95:5) to give 1.28 g (53%) of ((1S,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride; IR thin film (cm^{-1}) 1710 (C=O);

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 2.96 (1H, d, *J* 12.8, CH_AH$_B$NH$_2$), 2.90 (1H, d, *J* 12.8, CH$_A$$H_BNH_2$), 2.40 (2H, s, C$H_2$COOH), 2.09-1.98 (1H, m, C*H*Me), 1.81-1.61, 1.51-1.43, 1.21-1.11(5H, m), 1.04 (1H; dd, *J* 13.2, 10.4), 0.97 (3H, d, *J* 6.35, Me);

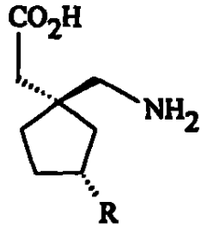
MS (ES$^+$) *m/z* 173 (M+H, 100%), 196 (M+Na, 10%);

LCMS (Prodigy® ODS 3 50 mm x 4.6 mm id column, 5% for 2 min, 5-50% over 1.5 min of acetonitrile (0.05% formic acid)/water (0.05% formic acid)) Retention Time = 0.92, 94% de; (Found: C, 49.5; H, 8.78; N, 6.37.

$C_9H_{17}NO_2$ 1HCl 0.6H_2O requires C, 49.5; H, 8.86; N, 6.41).

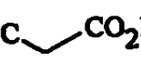
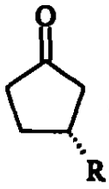
CLAIMS

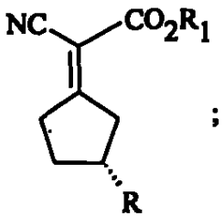
1. A process for the preparation of a compound of Formula I

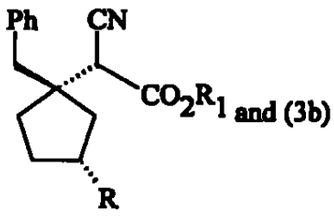
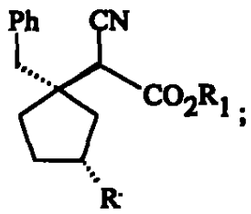


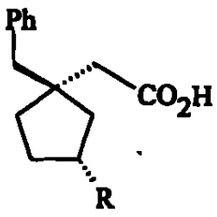
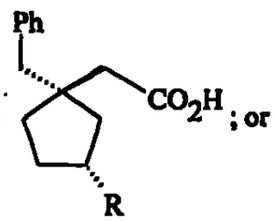
I

wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

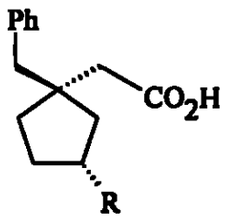
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)  , a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the

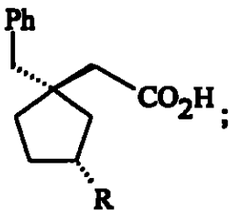
presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (2)  ;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition products of formulas (3a)  and (3b)  ;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, or cesium hydroxide in a solvent and stirring, and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)  ; or

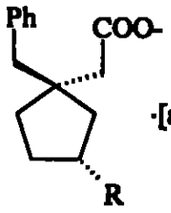
adding the products of Step b) above to an acid mixture and stirring

to produce the carboxylic acids of formulas (4a) 

and (4b) 

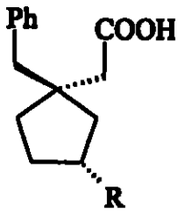
;

d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched

diastereomer of formula (5) 

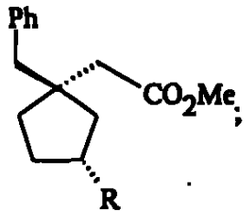
·[amine-H]$^+$ as the amine salt;

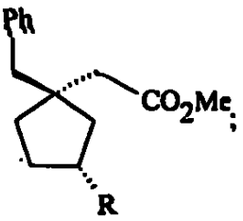
e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (6)



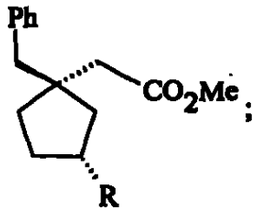
;

f) adding the product of Step e) to a mixture of iodomethane, a solvent, and a base, and stirring to produce the ester of formula (7)

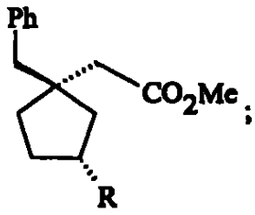


; or adding the product of Step e) to methanol and an acid to produce the ester of formula (7) 

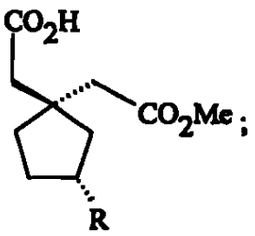
;

or adding the product of Step e) above to trimethylsilyldiazomethane and methanol in a solvent to produce the ester of formula (7) 

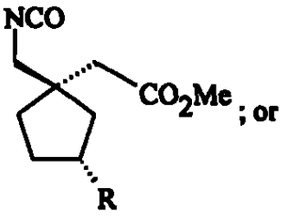
;

or adding the product of Step e) to a solution of diazomethane or trimethylsilyl-diazomethane in a solvent to produce ester of formula (7) 

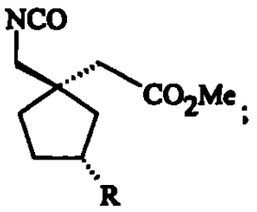
;

g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (8) 

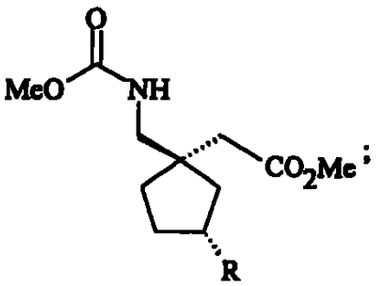
;

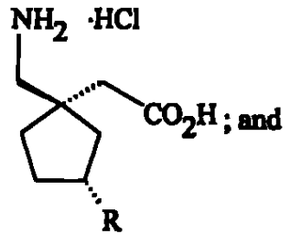
h) adding the product of Step g) to a mixture of a tertiary amine base, a solvent, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring to produce the isocyanate of formula (9)  ; or

adding the product of Step g) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base in a solvent at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce the isocyanate of formula (9)



i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent and methanol, and stirring to produce the carbamate of formula (10)



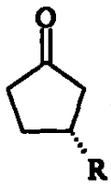
j) adding the product of Step i) to a mixture of a solvent and aqueous hydrochloric acid, and stirring to produce a compound of formula (Ia)  ; and

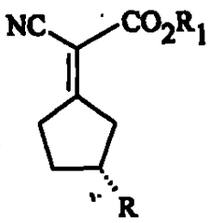
k) converting the product of Step j) to a compound of formula (I)



, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

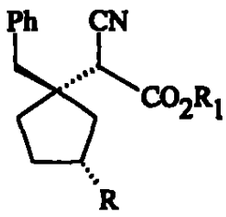
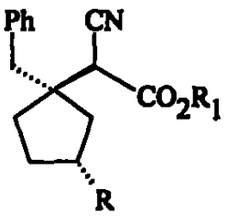
2. A process according to Claim 1 which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A)  wherein R_1 is selected from methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and benzyl to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)  , a solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butylmethylether, chloroform, dichloromethane, acetonitrile, ethyl ether, ethyl acetate, hexanes, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, ethanol, *tert*-butanol, toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst selected from β-alanine, ammonium acetate, and piperidine, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water selected from azeotropic distillation, activated molecular sieves, anhydrous magnesium sulfate, anhydrous sodium sulfate, anhydrous sodium carbonate, anhydrous potassium carbonate, anhydrous cesium carbonate, trimethyl orthoformate, and triethyl orthoformate to produce the alkene of formula (2)

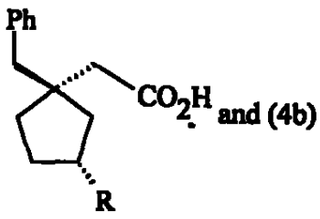


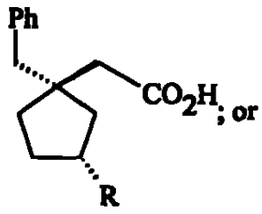
;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide in a solvent selected from tetrahydrofuran, benzene, 1,4-dioxane, hexanes, *n*-heptane, toluene, diethyl ether, and *tert*-butyl methyl ether to produce the addition products of

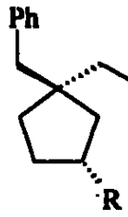
formulas (3a)  and (3b)  ;

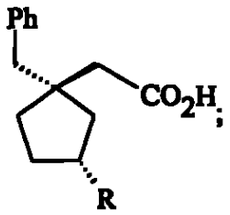
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, and diethylene glycol, and stirring the mixture, and then acidifying to produce the carboxylic

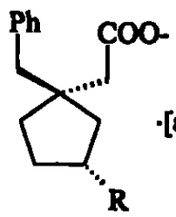
acids of formulas (4a)  and (4b)

 ; or

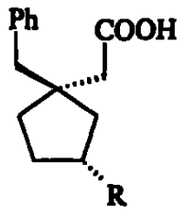
adding the products of Step b) above to an acid mixture selected from 6-12 M HCl, 12 M H_2SO_4, 10%-48% wt/wt hydrobromic acid, and HBr in aqueous acetic acid, and stirring to produce the

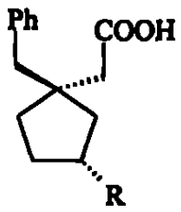
carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)

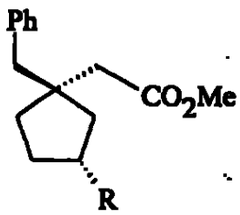
 ;

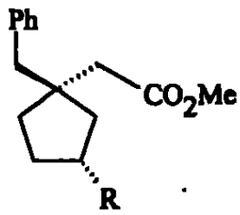
d) contacting the products of Step c) above with an amine selected from (S)-α-methyl-benzylamine, (R)-α-methyl-benzylamine, (R)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, (S)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, dibenzylamine, morpholine, N-methylmorpholine, piperidine, N-methylpiperidine, and pyridine in a solvent selected from N,N-dimethylformamide, chloroform, benzene, xylenes, hexanes, acetone, ethanol, methanol, *iso*-propanol, diethyl ether, dichloromethane, benzene, toluene, n-pentane, n-hexane, n-heptane, ethyl acetate, acetonitrile, *tert*-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt;

e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, aqueous sulfuric acid, aqueous acetic acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, or hydrochloric acid

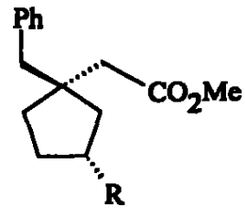
dissolved in acetic acid to which water is added and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)  ; or

partitioning the product of Step d) between a mixture of aqueous hydrochloric acid and a solvent selected from chloroform, dichloromethane, ethyl acetate, ethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, and *tert*-butylmethylether, and drying and evaporating the organic layer to produce the carboxylic acid of formula (6)  ;

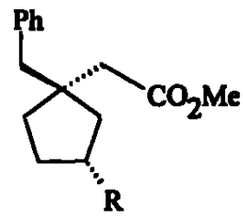
f) adding the product of Step e) above to a mixture of iodomethane, a solvent selected from dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, toluene, and 1,4-dioxane, and a base selected from 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), diisopropylethylamine, triethylamine, and 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), and stirring at a temperature of from -40°C to 110°C to produce the ester of formula (7)  ; or adding the product of Step e) above to a mixture of methanol and concentrated sulphuric acid, concentrated hydrochloric acid, or hydrogen chloride at a temperature of from 0°C to 100°C to produce the ester of formula (7)



; or adding the product of Step e) above to trimethylsilyldiazomethane and methanol in benzene or toluene at a temperature of from -40°C to 100°C to produce the ester of formula (7)

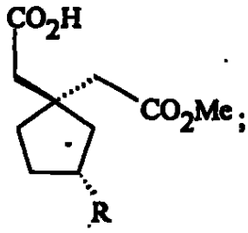


; or adding the product of Step e) above to diazomethane or trimethylsilyldiazomethane in a solvent selected from benzene, toluene, dichloromethane, and diethyl ether at a temperature of from -40°C to 40°C to give a compound of formula (7)



;

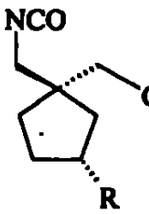
g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring at a temperature from -40°C to 80°C to produce the carboxylic acid of formula (8)



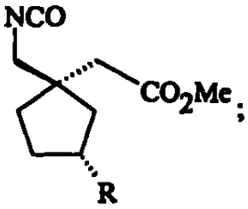
;

h) adding the product of Step g) above to a mixture of a base selected from triethylamine and diisopropylethylamine, a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, tetrahydrofuran, diethyl ether and *n*-heptane, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring at a

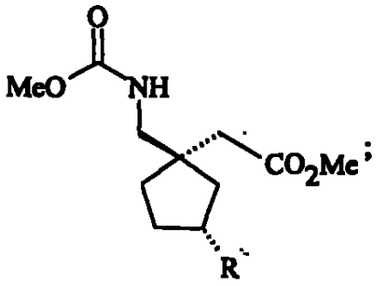
temperature of from 0°C to 150°C to produce the isocyanate of

formula (9)  ; or adding the product of Step g)

above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate, a base selected from triethylamine and diisopropylethylamine, and a solvent selected from tetrahydrofuran, acetone, and diethyl ether at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce the isocyanate

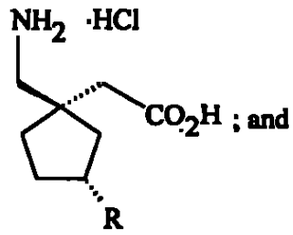
of formula (9)  ;

i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent selected from toluene, benzene, xylenes and *n*-heptane, and methanol, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the carbamate of

formula (10)  ;

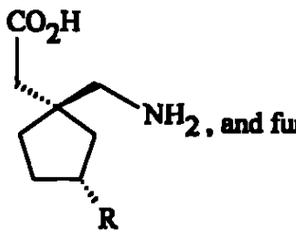
j) adding the product of Step i) to a mixture of a solvent selected from water, acetic acid, and 1,4-dioxane, and aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M, and stirring at a temperature

from 0°C to 115°C to produce a compound of formula Ia



; and

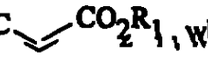
k) converting the product of Step j) to a compound of Formula I

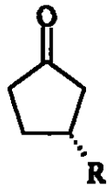


, and further converting, if desired, to a

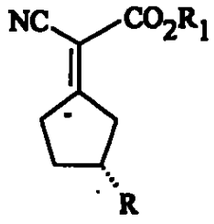
pharmaceutically acceptable salt by known means.

3. A process according to Claim 1 which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is ethyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)

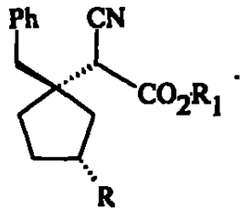


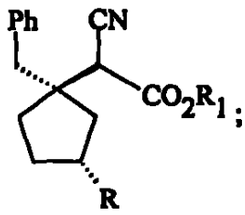
, toluene, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst which is ammonium acetate, and heating the mixture at reflux over a Dean-Stark trap to produce the alkene of formula (2)

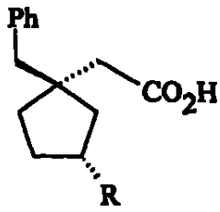
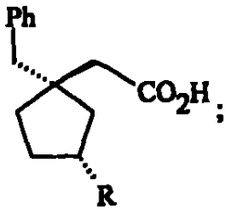


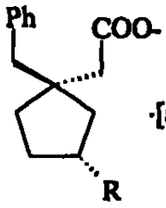
;

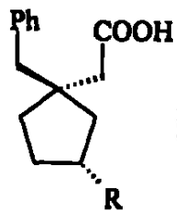
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to 25°C

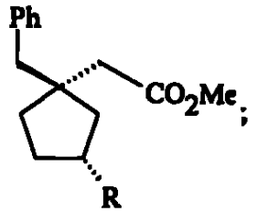
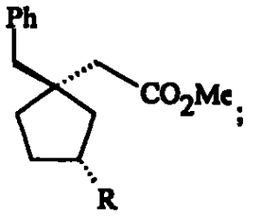
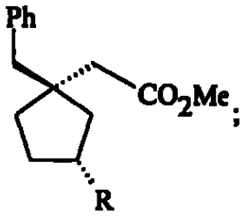
to produce the addition products of formulas (3a) 

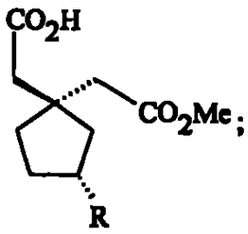
and (3b)  ;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol, and heating the mixture at 100°C to 200°C, and then acidifying to produce the hydrolysis products of formulas (4a)  and (4b)  ;

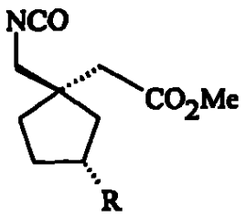
d) contacting the products of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)  ;

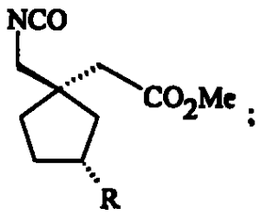
f) adding the product of Step e) to a mixture of iodomethane, dichloromethane, and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), and stirring to produce the ester of formula (7)  ; or adding the product of Step e) to methanol and concentrated sulfuric acid to produce the ester of formula (7)  ; or adding the product of Step e) to a solution of diazomethane or trimethylsilyl-diazomethane in dichloromethane to produce the ester of formula (7)  ;

g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (8)  ;

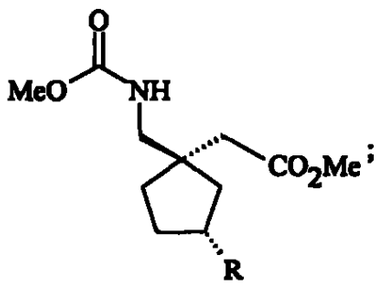
h) adding the product of Step g) to a mixture of triethylamine, toluene, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and refluxing to produce the

isocyanate of formula (9)  ; or adding the

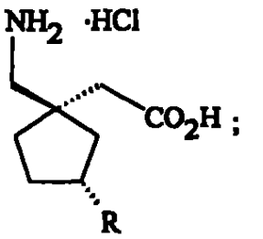
product of Step g) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and triethylamine in tetrahydrofuran at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce ester of formula (9)

 ;

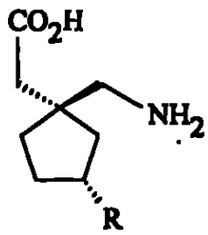
i) adding the product of Step h) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (10)

 ;

j) adding the product of Step i) to a mixture of 1,4-dioxane and aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M, and stirring to produce a

compound of formula Ia  ;

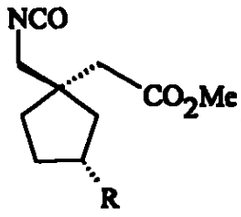
k) converting the product of Step j) to a compound of Formula I



, and further converting, if desired, to a

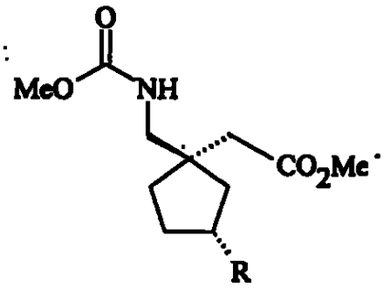
pharmaceutically acceptable salt by known means.

4. A process according to Claim 1, further characterized in that the

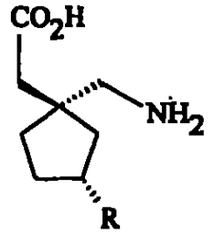


intermediate product (9) formed is reacted, without

isolation, with methanol to produce the carbamate of formula (10)



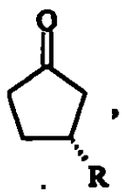
5. A process for the preparation of a compound of Formula II

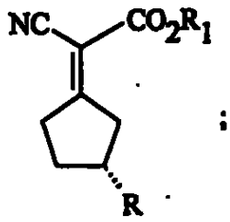


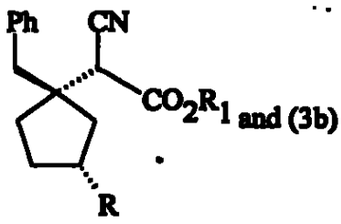
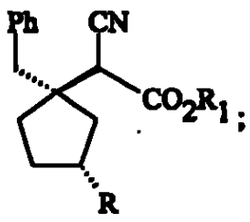
II

wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

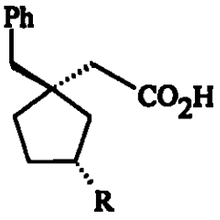
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of

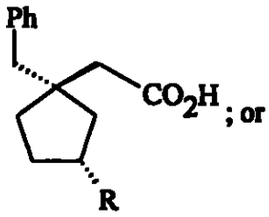
formula (1)  , a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of

formula (2)  ;

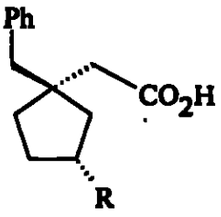
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition products of formulas (3a)  and (3b)  ;

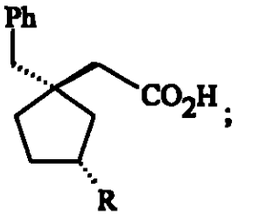
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide and a solvent, and stirring, and then acidifying

to produce the carboxylic acids of formulas (4a) 

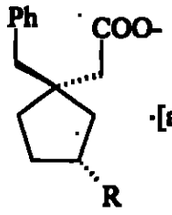
and (4b)  ; or

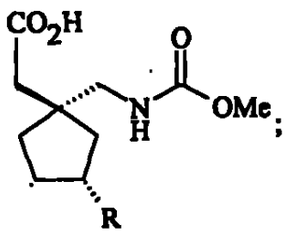
adding the products of Step b) above to an acid mixture and stirring

to produce the carboxylic acids of formulas (4a) 

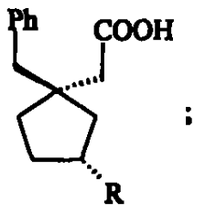
and (4b)  ;

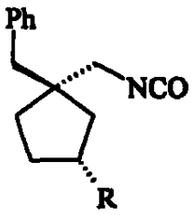
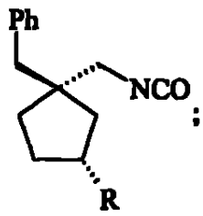
d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched

diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

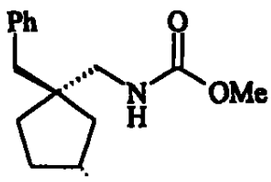
formula (13)  ;

e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (6)

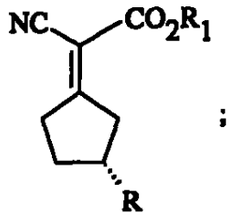
 ;

f) adding the product of Step e) to a mixture of a tertiary amine base, a solvent, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring to produce the isocyanate of formula (11)  ; or adding the product of Step e) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base in a solvent at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce isocyanate of formula (11)  ;

g) adding the product of Step f) to a mixture of a solvent and methanol, and stirring to produce the carbamate of formula (12)

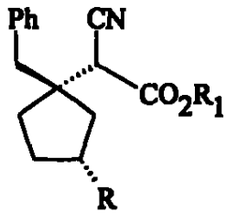
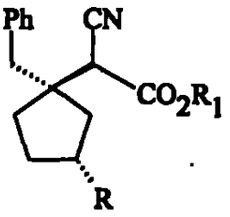
 ;

Knoevenagel reaction catalyst selected from β-alanine, ammonium acetate, and piperidine, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water selected from azeotropic distillation, activated molecular sieves, anhydrous magnesium sulfate, anhydrous sodium sulfate, anhydrous sodium carbonate, anhydrous potassium carbonate, anhydrous cesium carbonate, trimethyl orthoformate, and triethyl orthoformate to produce the alkene of formula (2)

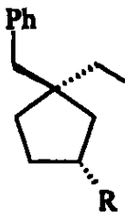


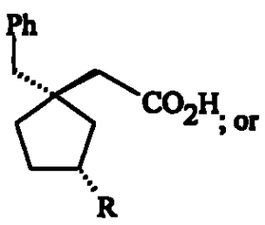
;

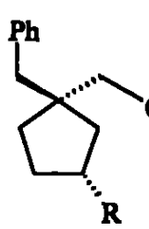
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide in a solvent selected from tetrahydrofuran, benzene, 1,4-dioxane, hexanes, *n*-heptane, toluene, diethyl ether, and *tert*-butyl methyl ether to produce the addition products of

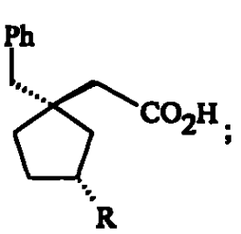
formulas (3a)  and (3b)  ;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, and diethylene glycol, and stirring the mixture and then acidifying to produce the carboxylic

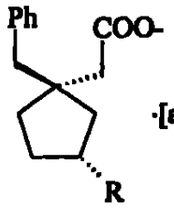
acids of formulas (4a)  and (4b)

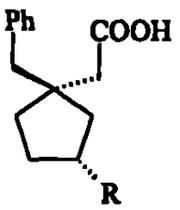


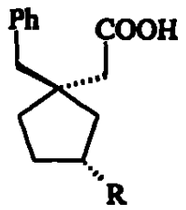
adding the products of Step b) above to an acid mixture selected from 6-12 M HCl, 12 M H_2SO_4, 10%-48% wt/wt hydrobromic acid, and HBr in aqueous acetic acid, and stirring to produce the carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)



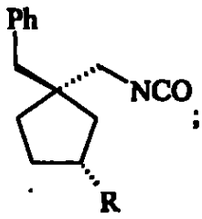
d) contacting the products of Step c) above with an amine selected from (S)-α-methyl-benzylamine, (R)-α-methyl-benzylamine, (R)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, (S)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, dibenzylamine, morpholine, N-methylmorpholine, piperidine, N-methylpiperidine, and pyridine in a solvent selected from N,N-dimethylformamide, chloroform, benzene, xylenes, hexanes, acetone, ethanol, methanol, *iso*-propanol, diethyl ether, dichloromethane, benzene, toluene, n-pentane, n-hexane, n-heptane, ethyl acetate, acetonitrile, *tert*-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, and

1,4-dioxane, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt;

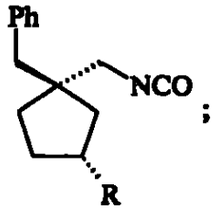
e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, aqueous sulfuric acid, aqueous acetic acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, and hydrochloric acid dissolved in acetic acid and water, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)  ; or

partitioning the product of Step d) between a mixture of aqueous hydrochloric acid and a solvent selected from chloroform, dichloromethane, ethyl acetate, ethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, and *tert*-butylmethylether, and drying and evaporating the organic layer to produce the carboxylic acid of formula (6)  ;

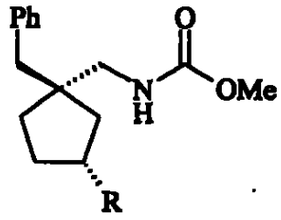
f) adding the product of Step e) above to a mixture of a base selected from triethylamine and diisopropylethylamine, a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, tetrahydrofuran, diethyl ether and *n*-heptane, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring at a temperature of from 0°C to 150°C to produce the isocyanate of

formula (11)  ; or adding the product of Step e) above

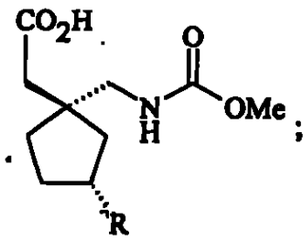
to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base selected from triethylamine and diisopropylethylamine, and a solvent selected from tetrahydrofuran, acetone, and diethyl ether at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce the isocyanate of formula (11)

 ;

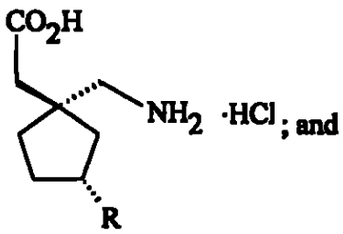
g) adding the product of Step f) to a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, and methanol, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the carbamate of

formula (12)  ;

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring at a temperature from -40°C to 80°C to produce the carbamate of formula (13)

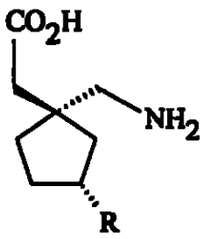
 ;

i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent selected from water, acetic acid, and 1,4-dioxane, and aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M, and stirring at a temperature from 0°C to 115°C to produce a compound of formula IIa



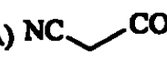
; and

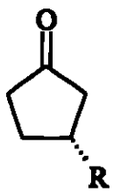
j) converting the product of Step i) to a compound of Formula II



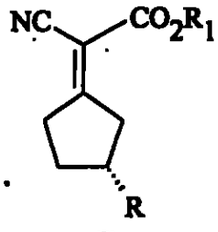
, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

7. A process according to Claim 5 which comprises:

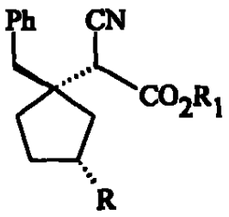
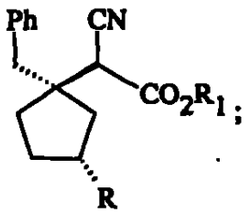
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is ethyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)

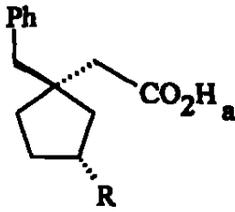
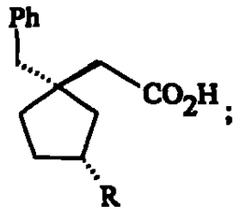


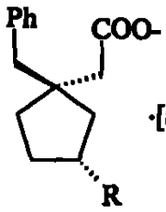
, toluene, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst which is ammonium acetate, and heating the mixture at reflux over a Dean-Stark trap to produce the alkene of formula (2)

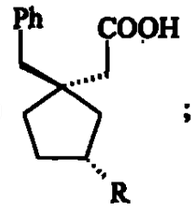


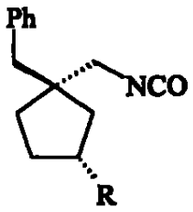
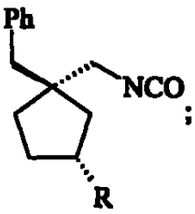
;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to 25°C to produce the addition products of formulas (3a)  and (3b)  ;

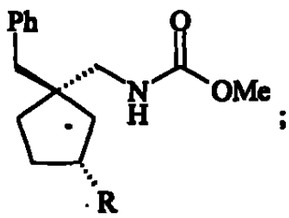
c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol, and heating the mixture at 100°C to 200°C, and then acidifying to produce the hydrolysis products of formulas (4a)  and (4b)  ;

d) contacting the products of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

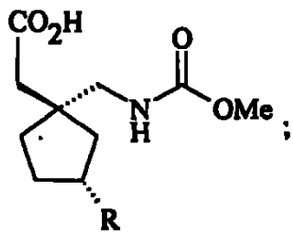
e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)  ;

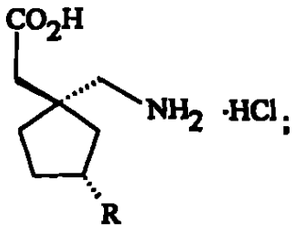
f) adding the product of Step e) to a mixture of triethylamine, toluene, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and refluxing to produce the isocyanate of formula (11)  ; or adding the product of Step e) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and triethylamine in tetrahydrofuran at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce isocyanate of formula (11)  ;

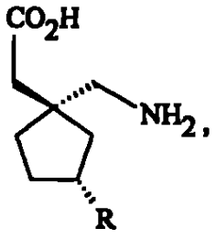
g) adding the product of Step f) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (12)

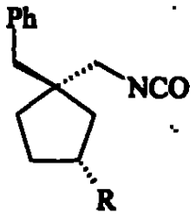
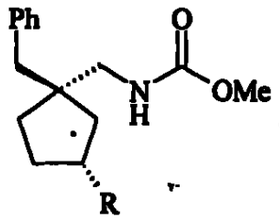
 ;

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and

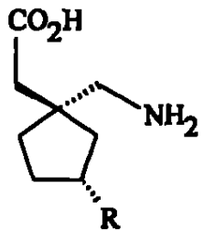
ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (13)  ;

i) adding the product of Step h) to a mixture of 1,4-dioxane and aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M, and stirring to produce a compound of formula IIa  ;

j) converting the product of Step i) to a compound of Formula II  , and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

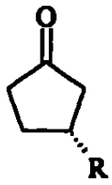
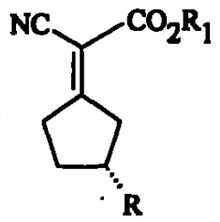
8. A process according to Claim 5, further characterized in that the intermediate product (11)  formed is further reacted, without isolation, with methanol to produce the carbamate of formula (12) 

9. A process for the preparation of a compound of Formula II

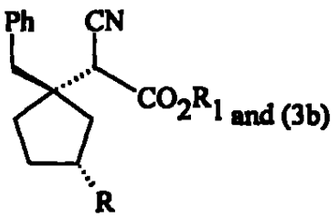


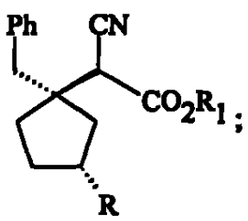
II

wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

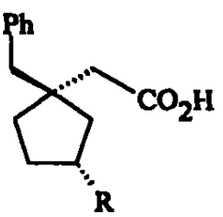
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)  , a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (2)  ;

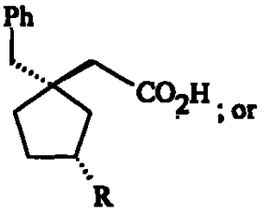
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition

products of formulas (3a)  and (3b)

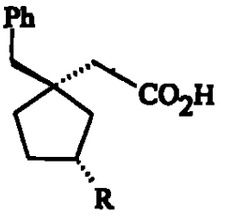
 ;

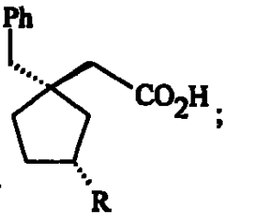
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide, in a solvent, and stirring, and then acidifying

to produce the carboxylic acids of formulas (4a) 

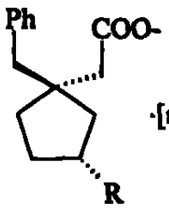
and (4b)  ; or

adding the products of Step b) above to an acid mixture and stirring

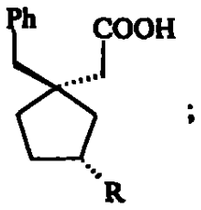
to produce the carboxylic acids of formulas (4a) 

and (4b)  ;

d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched

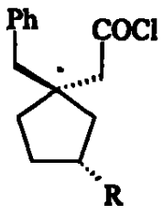
diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt;

e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (6)

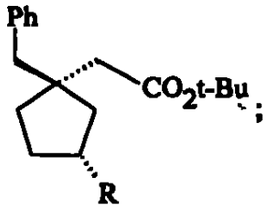


;

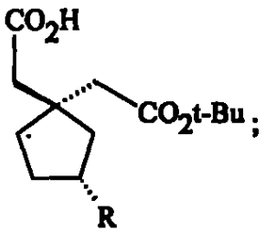
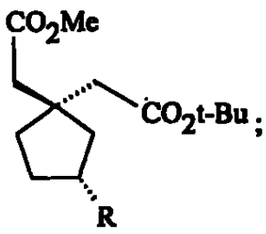
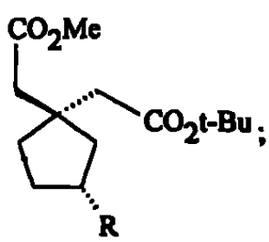
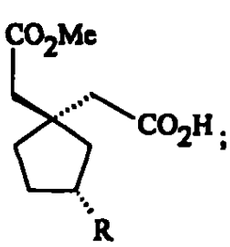
f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e), a solvent, and N,N-dimethylformamide (DMF), and stirring to produce

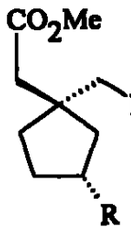
the acid chloride of formula (14)  ;

g) adding the product of Step f) to a mixture of *tert*-butyl alcohol, a solvent, and a tertiary amine base, and stirring to produce the ester of

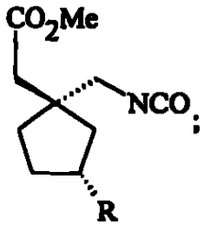
formula (15)  ;

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and

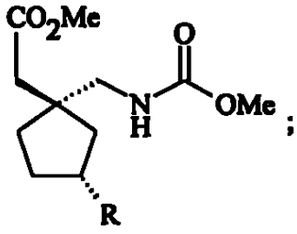
ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (16)  ; i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent, methanol, and (trimethylsilyl)diazomethane, and stirring to produce the bis ester of formula (17)  ; or adding the product of Step h) to a mixture of iodomethane, a solvent, and a base, and stirring to produce the bis ester of formula (17)  ; j) adding an acid to a mixture of the product from Step i) and a solvent, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (18)  ; k) adding the product of Step j) to a mixture of a tertiary amine base, a solvent, and diphenylphosphoryl azide (DPPA) is added, and stirring

to produce the isocyanate of formula (19)  ; or

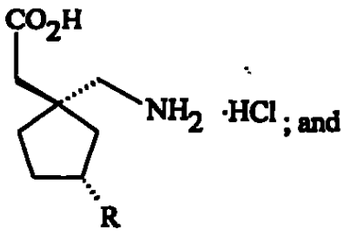
adding the product of Step j) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base in a solvent at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene,

and refluxing to produce isocyanate of formula (19)  ;

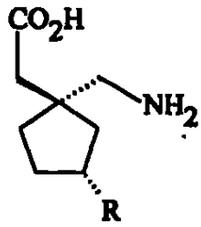
l) adding the product of Step k) to a mixture of a solvent and methanol, and stirring to produce the carbamate of formula (20)

 ;

m) adding the product of Step l) to a mixture of a solvent and aqueous hydrochloric acid is added, and stirring to produce a compound of

formula (IIa)  ; and

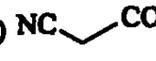
n) converting the product of Step m) to a compound of formula (II)

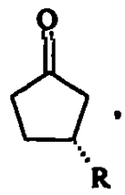


, and further converting, if desired, to a

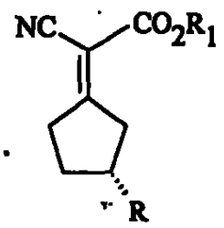
pharmaceutically acceptable salt by known means.

10. A process according to Claim 9 which comprises:

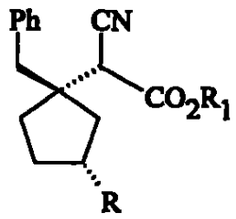
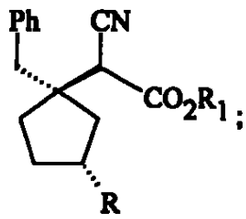
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  wherein R_1 is selected from methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and benzyl to a mixture of a chiral

cyclopentanone of formula (1)  , a solvent selected from

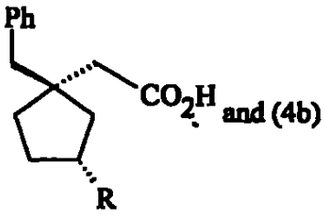
tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butylmethylether, chloroform, dichloromethane, acetonitrile, ethyl ether, ethyl acetate, hexanes, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, ethanol, *tert*-butanol, toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst selected from β-alanine, ammonium acetate, and piperidine, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water selected from azeotropic distillation, activated molecular sieves, anhydrous magnesium sulfate, anhydrous sodium sulfate, anhydrous sodium carbonate, anhydrous potassium carbonate, anhydrous cesium carbonate, trimethyl orthoformate, and triethyl orthoformate to produce the alkene of formula (2)

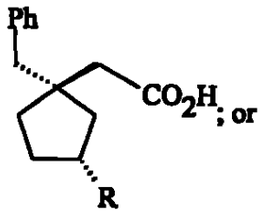
 ;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide in a solvent selected from tetrahydrofuran, benzene, 1,4-dioxane, hexanes, *n*-heptane, toluene, diethyl ether, and *tert*-butyl methyl ether to produce the addition products of

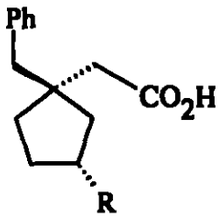
formulas (3a)  and (3b)  ;

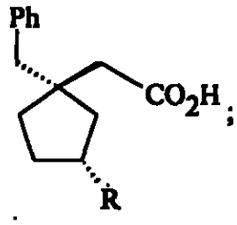
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, and diethylene glycol, and stirring the mixture and then acidifying to produce the carboxylic

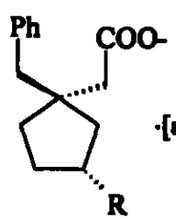
acids of formulas (4a)  and (4b)

 ; or

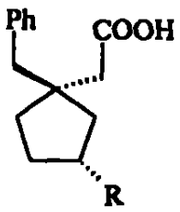
adding the products of Step b) above to an acid mixture selected from 6-12 M HCl, 12 M H_2SO_4, 10%-48% wt/wt hydrobromic acid, and HBr in aqueous acetic acid, and stirring to produce the

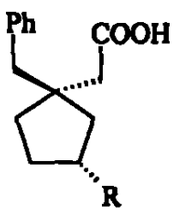
carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)

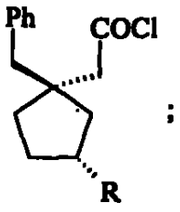
 ;

d) contacting the products of Step c) above with an amine selected from (S)-α-methyl-benzylamine, (R)-α-methyl-benzylamine, (R)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, (S)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, dibenzylamine, morpholine, N-methylmorpholine, piperidine, N-methylpiperidine, and pyridine in a solvent selected from N,N-dimethylformamide, chloroform, benzene, xylenes, hexanes, acetone, ethanol, methanol, *iso*-propanol, diethyl ether, dichloromethane, benzene, toluene, n-pentane, n-hexane, n-heptane, ethyl acetate, acetonitrile, *tert*-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt;

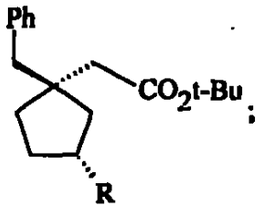
e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, aqueous sulfuric acid, aqueous acetic acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, or hydrochloric acid

dissolved in acetic acid and water, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)  ; or

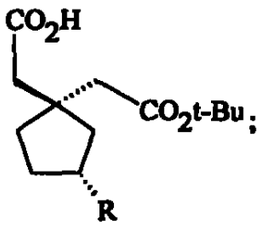
partitioning the product of Step d) between a mixture of aqueous hydrochloric acid and a solvent selected from chloroform, dichloromethane, ethyl acetate, ethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, and *tert*-butylmethylether, and drying and evaporating the organic layer to produce the carboxylic acid of formula (6)  ;

f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e), a solvent selected from dichloromethane, chloroform, ethyl ether, toluene, and *tert*-butyl methyl ether, and 0.01 to 10 mole percent of N,N-dimethylformamide (DMF), and stirring at a temperature from -40°C to 110°C to produce the acid chloride of formula (14)  ;

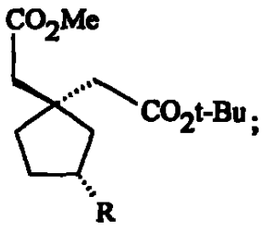
g) adding the product of Step f) to a mixture of *tert*-butyl alcohol, a solvent selected from dichloromethane, chloroform, ethyl ether, toluene, and *tert*-butyl methyl ether, and *N,N*-diisopropylethylamine

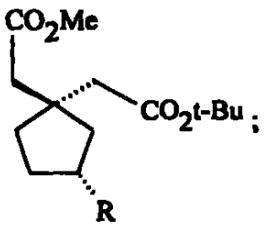
(DIPEA) or triethylamine, and stirring at a temperature from -40°C to 110°C to produce the ester of formula (15)  ;

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring at a temperature from -40°C to 80°C to produce the carboxylic acid of formula (16)

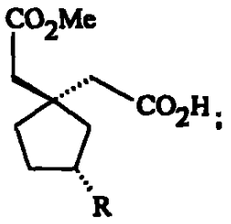
 ;

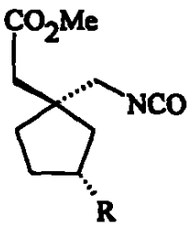
i) adding the product of Step h) to a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, methanol, and (trimethylsilyl)diazomethane, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the bis ester of formula (17)

 ; or adding the product of Step h) to a mixture of iodomethane, a solvent selected from dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, toluene and 1,4-dioxane, and a base selected from 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), diisopropylethylamine, triethylamine, or 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-

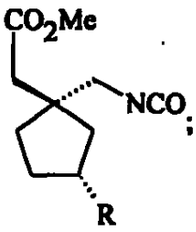
5-ene (DBN), and stirring at a temperature of from -40°C to 110°C to produce the bis ester of formula (17)  ;

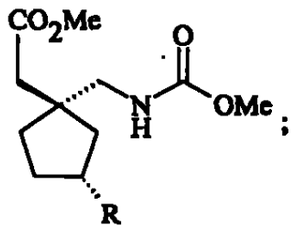
j) adding hydrochloric acid or trifluoroacetic acid (TFA) to a mixture of the product from Step i) and a solvent selected from dichloromethane, chloroform, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, ethyl ether, and *tert*-butyl methyl ether, and stirring at a temperature from -40°C to 110°C to produce the carboxylic acid of formula (18)

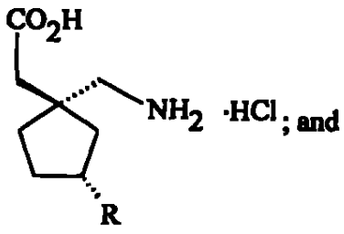
 ;

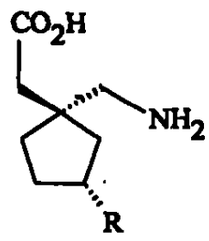
k) adding the product of Step j) to a mixture of a base selected from triethylamine and diisopropylethylamine, a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the isocyanate of formula (19)  ; or adding the product of Step j) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate, a base selected from triethylamine and diisopropylethylamine, and a solvent selected from tetrahydrofuran, acetone, and diethyl ether at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and

tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene,

and refluxing to produce isocyanate of formula (19)  ;

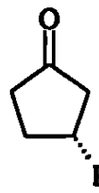
l) adding the product of Step k) to a mixture of a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, and methanol, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the carbamate of formula (20)  ;

m) adding the product of Step l) to a mixture of a solvent selected from water, acetic acid, and 1,4-dioxane, and aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M, and stirring at a temperature from 0°C to 115°C to produce a compound of formula IIa  ; and

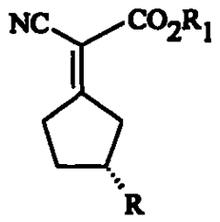
n) converting the product of Step m) to a compound of Formula II  , and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

11. A process according to Claim 9 which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is ethyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)

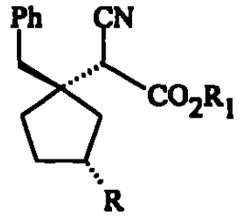


, toluene, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst which is ammonium acetate, and heating the mixture at reflux over a Dean-Stark trap to produce the alkene of formula (2)

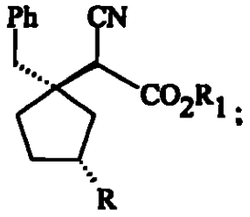


;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to 25°C to produce the addition products of formulas (3a)

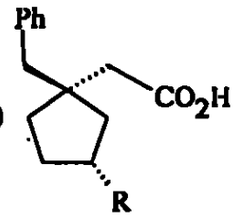
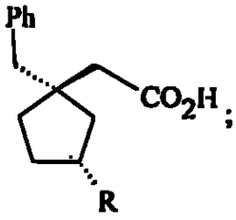


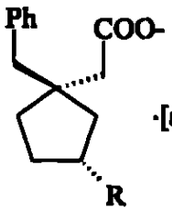
and (3b)

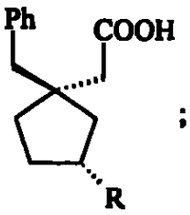


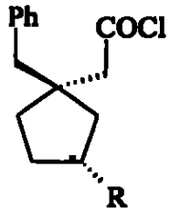
;

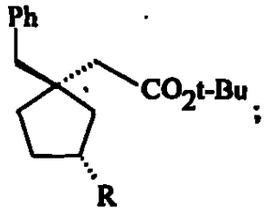
c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol and heating the mixture at 100°C to

200°C, and then acidifying to produce the hydrolysis products of formulas (4a)  and (4b)  ;

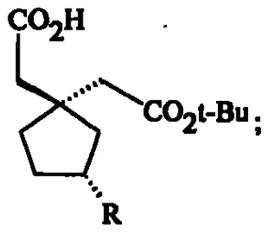
d) contacting the products of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)  ;

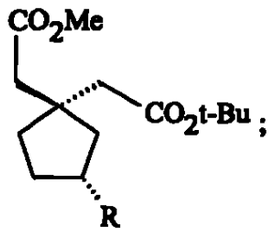
f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e), dichloromethane, and a catalytic amount of N,N-dimethylformamide (DMF), and stirring to produce the acid chloride of formula (14)  ;

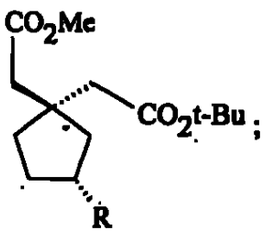
g) adding the product of Step f) to a mixture of *tert*-butyl alcohol, dichloromethane, and *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA), and stirring to produce the ester of formula (15) 

;

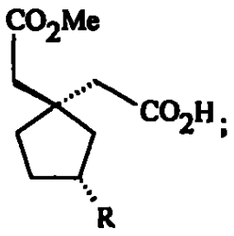
h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (16) 

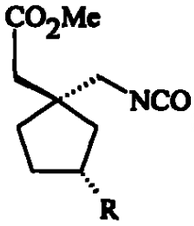
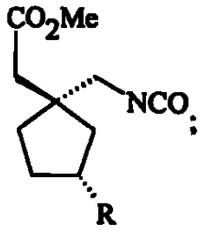
;

i) adding the product of Step h) to a mixture of methanol, toluene, and (trimethylsilyl)diazomethane, and stirring to produce the bis ester of formula (17) 

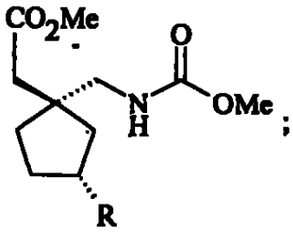
; or adding the product of Step h) to a mixture of iodomethane, dichloromethane, triethylamine, and stirring to produce the bis ester of formula (17) 

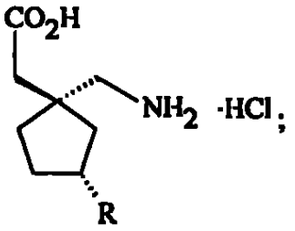
;

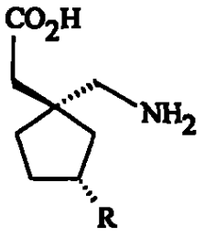
j) adding hydrochloric acid or trifluoroacetic acid (TFA) to a mixture of the product from Step i) and dichloromethane, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (18)  ;

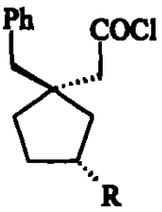
k) adding the product of Step j) to a mixture of triethylamine, toluene, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and refluxing to produce the isocyanate of formula (19)  ; or adding the product of Step j) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate, triethylamine, and tetrahydrofuran at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce isocyanate of formula (19)  ;

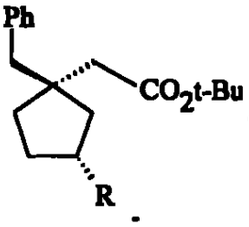
l) adding the product of Step k) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (20)



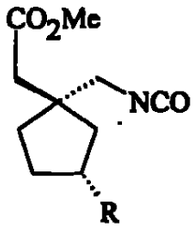
m) adding the product of Step l) to a mixture of 1,4-dioxane and aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M, and stirring to produce a compound of formula IIa  ;

n) converting the product of Step m) to a compound of Formula II  , and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

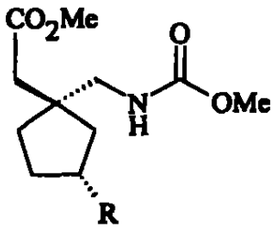
12. A process according to Claim 9, further characterized in that the intermediate product (14)  formed is further reacted, without isolation, with *tert*-butyl alcohol to produce the ester of formula (15)



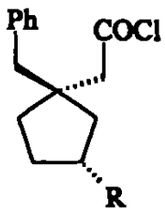
13. A process according to Claim 9, characterized in that the intermediate

product (19)  formed is further reacted, without isolation,

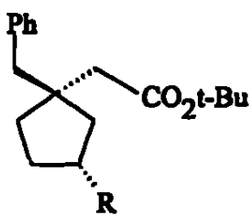
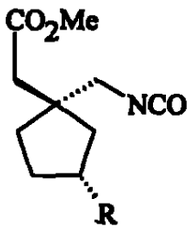
with methanol to produce the carbamate of formula (20)



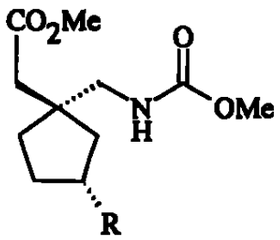
14. A process according to Claim 9, characterized in that the intermediate

product (14)  formed is further reacted, without isolation,

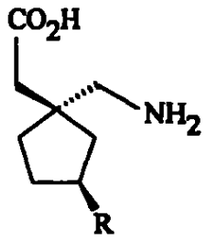
with *tert*-butyl alcohol to produce the ester of formula (15)

 , and the intermediate product (19) 

formed is further reacted, without isolation, with methanol to produce the

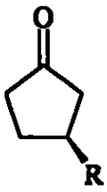
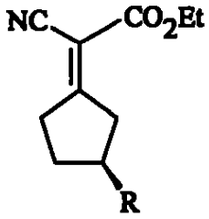
carbamate of formula (20) 

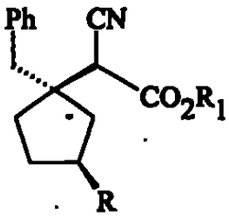
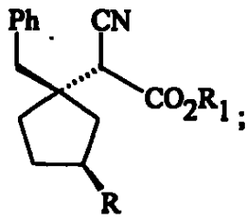
15. A process for the preparation of a compound of Formula III



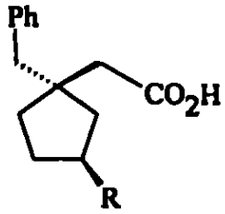
III

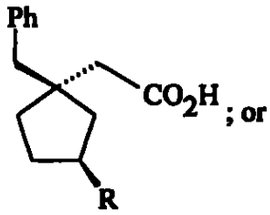
wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21)  , a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (22)  ;

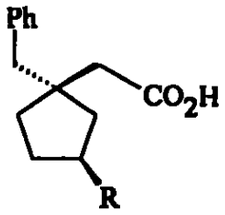
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition of products of formulas (23a)  and (23b)  ;

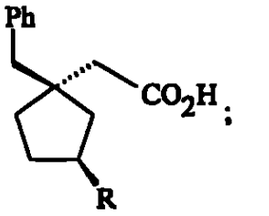
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide, in a solvent, and stirring, and then acidifying

to produce the carboxylic acids of formulas (24a) 

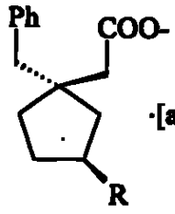
and (24b)  ; or

adding the products of Step b) above to an acid mixture, and stirring

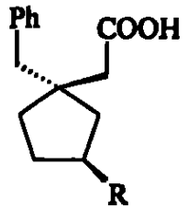
to produce the carboxylic acids of formulas (24a) 

and (24b)  ;

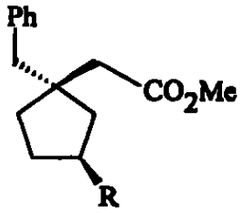
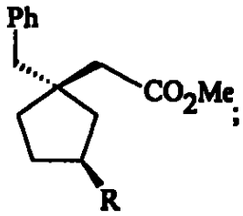
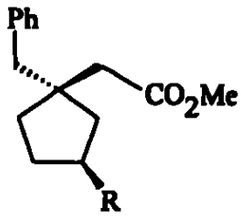
d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched

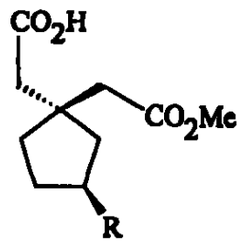
diastereomer of formula (25)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

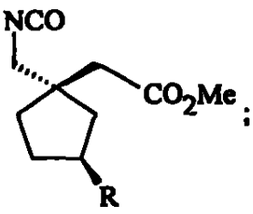
e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (26)



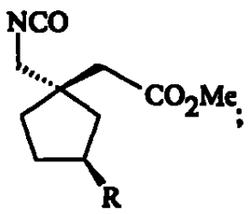
;

f) adding the product of Step e) to a mixture of iodomethane, a solvent, and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), and stirring to produce the ester of formula (27)  ; or adding the product of Step e) to methanol and an acid to produce the ester of formula (27)  ; or adding the product of Step e) to a solution of diazomethane or trimethylsilyl-diazomethane in a solvent to produce ester of formula (27)  ;

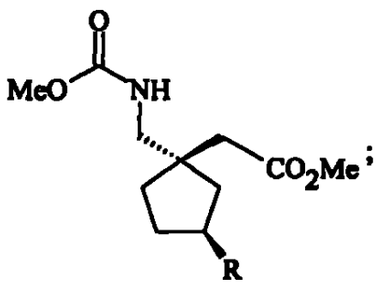
g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (28)  ;

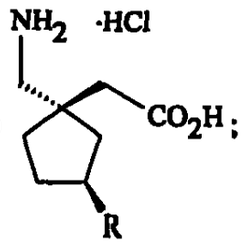
h) adding the product of Step g) to a mixture of a tertiary amine base, a solvent, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring to produce the isocyanate of formula (29)  ; or

adding the product of Step g) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base in a solvent at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce isocyanate of formula (29)

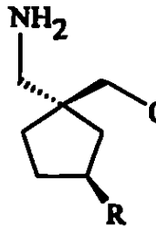


i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent and methanol, and stirring to produce the carbamate of formula (30)



j) adding the product of Step i) to a mixture of a solvent and aqueous hydrochloric acid, and stirring to produce a compound of formula (IIIa)  ;

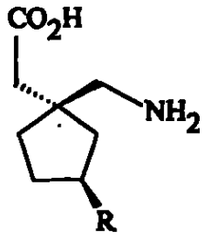
k) converting the product of Step j) to a compound of formula (III)



, and further converting, if desired, to a

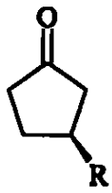
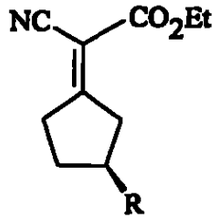
pharmaceutically acceptable salt by known means.

16. A process for the preparation of a compound of Formula IV



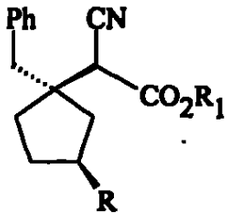
IV

wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

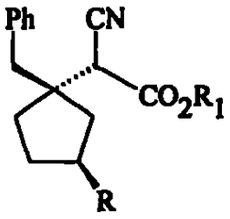
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21)  , a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (22)  ;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride or benzylmagnesium iodide, in a solvent

to produce the addition of products of formulas (23a)



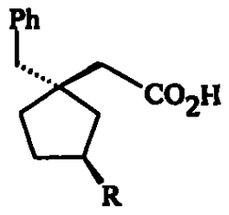
and (23b)



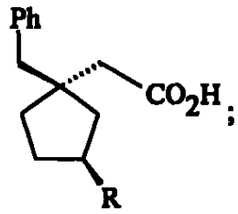
;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide, in a solvent, and stirring, and then acidifying

to produce the carboxylic acids of formulas (24a)



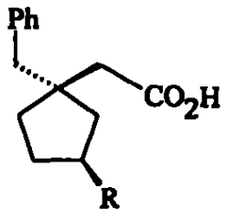
and (24b)



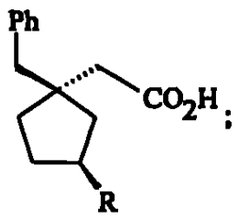
; or

adding the products of Step b) above to an acid mixture, and stirring

to produce the carboxylic acids of formulas (24a)

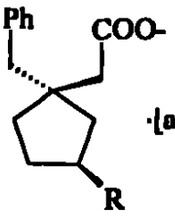


and (24b)

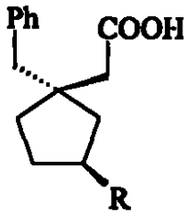


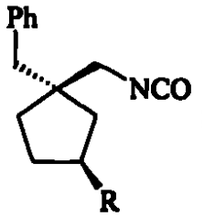
;

d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched

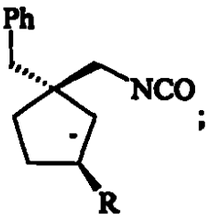
diastereomer of formula (25)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (26)

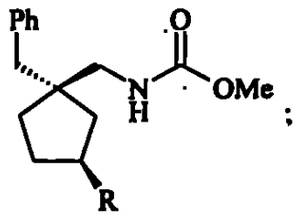
 ;

f) adding the product of Step e) to a mixture of a tertiary amine base, a solvent, and diphenylphosphoryl azide (DPPA) is added, and stirring to produce the isocyanate of formula (31)  ; or

adding the product of Step g) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base in a solvent at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene, and refluxing to produce the isocyanate of formula (31)

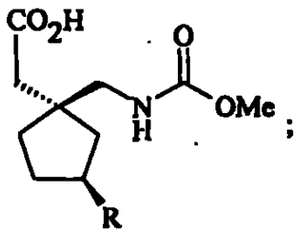
 ;

g) adding the product of Step f) to a mixture of a solvent and methanol, and stirring to produce the carbamate of formula (32)



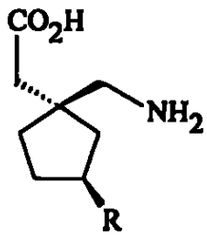
;

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (33)



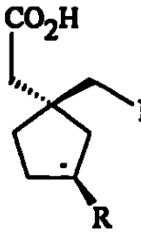
;

i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent and aqueous hydrochloric acid, and stirring to produce a compound of formula (IVa)



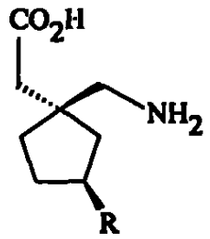
·HCl ; and

j) converting the product of Step i) to a compound of formula (IV)



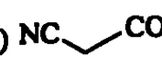
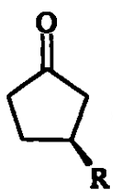
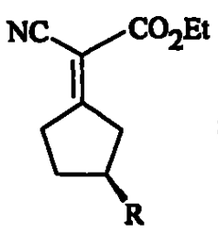
, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

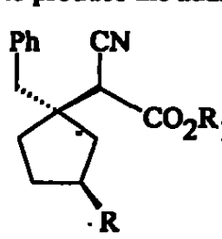
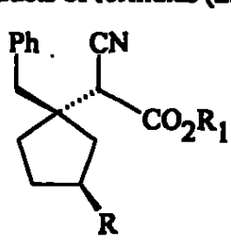
17. A process for the preparation of a compound of Formula IV



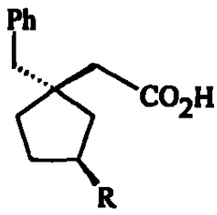
IV

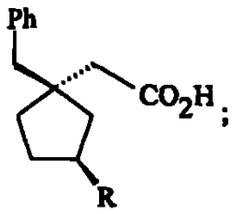
wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21)  , a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (22)  ;

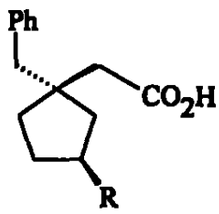
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition of products of formulas (23a)  and (23b)  ;

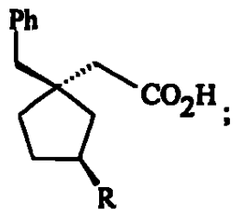
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide, in a solvent, and stirring, and then acidifying

to produce the carboxylic acids of formulas (24a) 

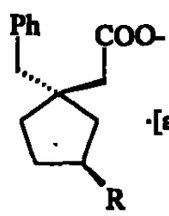
and (24b)  ; or

adding the products of Step b) above to an acid mixture, and stirring

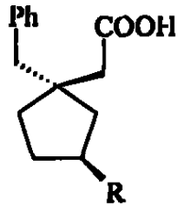
to produce the carboxylic acids of formulas (24a) 

and (24b)  ;

d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched

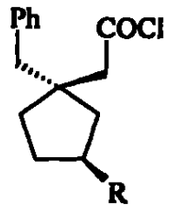
diastereomer of formula (25)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (26)



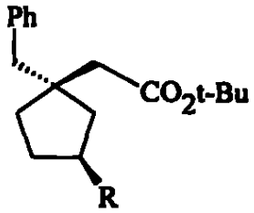
;

f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e), a solvent, and N,N-dimethylformamide (DMF), and stirring to produce the acid chloride of formula (34)



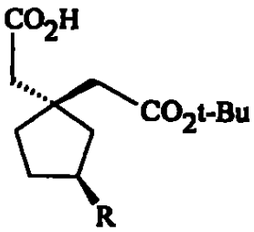
;

g) adding the product of Step f) to a mixture of *tert*-butyl alcohol, a solvent, and a tertiary amine base, and stirring to produce the ester of formula (35)



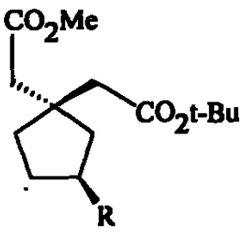
;

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride or ethyl acetate, and acetonitrile, water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (36)

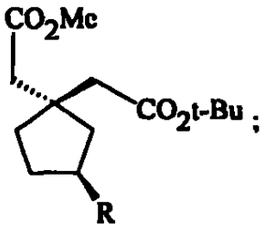


;

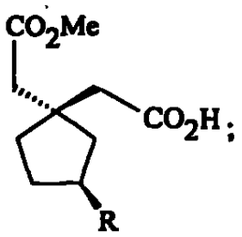
i) adding the product of Step h) to a mixture of a solvent, methanol, and (trimethylsilyl)diazomethane, and stirring to produce the bis ester of

formula (37)  ; or adding the product of Step h)

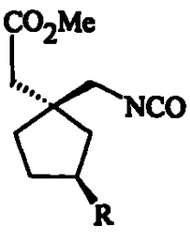
to a mixture of iodomethane, a solvent, and a base, and stirring to

produce the bis ester of formula (37)  ;

j) adding an acid to a mixture of the product from Step i) and a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (38)

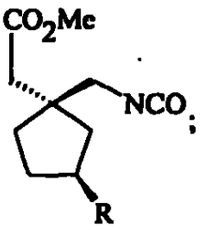
 ;

k) adding the product of Step j) to a mixture of a tertiary amine base, a solvent, and diphenylphosphoryl azide (DPPA), and stirring to

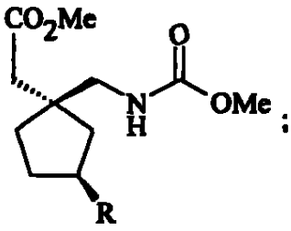
produce the isocyanate of formula (39)  ; or adding

the product of Step j) above to ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate and a base in a solvent at a temperature of from -40°C to 78°C, followed by adding a solution of sodium azide in water and

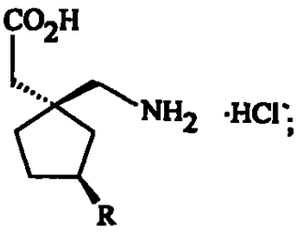
tetrahydrofuran or acetone, followed by adding toluene or benzene,

and refluxing to produce isocyanate of formula (39)  ;

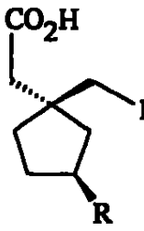
l) adding the product of Step k) to a mixture of a solvent and methanol, and stirring to produce the carbamate of formula (40)

 ;

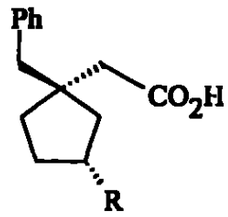
m) adding the product of Step l) to a mixture of a solvent and hydrochloric acid, and stirring to produce a compound of

formula (IVa)  ;

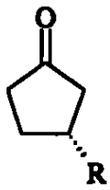
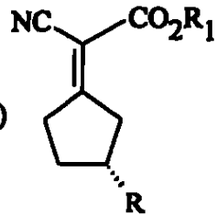
n) converting the product of Step m) to a compound of Formula IV

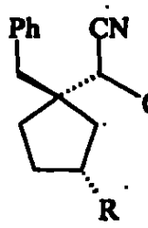
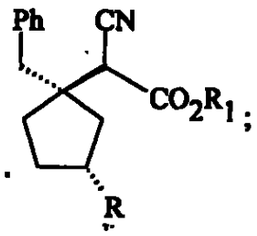
 , and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

18. A process for the preparation of a compound of formula (6)

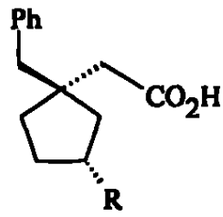


wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

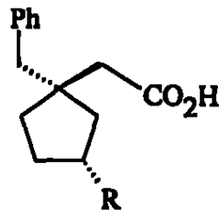
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)  , a solvent, a carboxylic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of formula (2)  ;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition products of formulas (3a)  and (3b)  ;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide, and a solvent, and stirring, and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (4a)

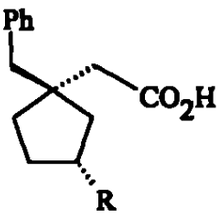


and (4b)

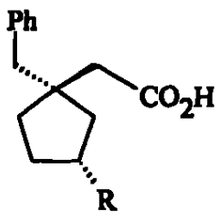


; or

adding the products of Step b) above to an acid mixture and stirring to produce the carboxylic acids of formulas (4a)

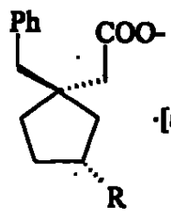


and (4b)



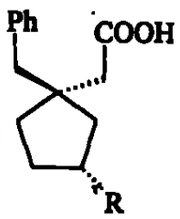
;

d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5)

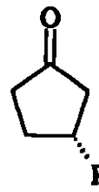


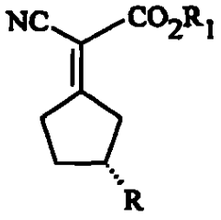
·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (6)



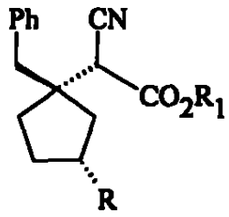
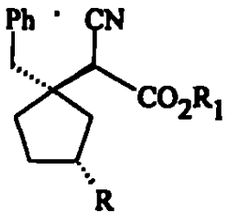
19. A process according to Claim 18 which comprises:

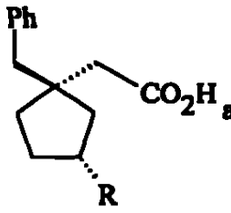
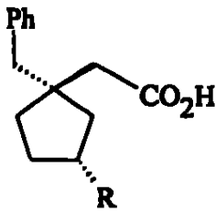
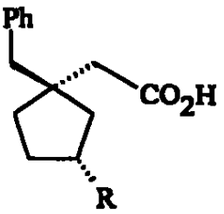
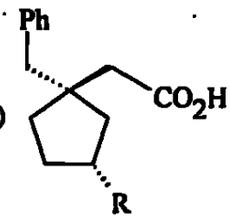
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  wherein R_1 is selected from methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and benzyl to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)  , a solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butylmethylether, chloroform, dichloromethane, acetonitrile, ethyl ether, ethyl acetate, hexanes, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, ethanol, *tert*-butanol, toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst selected from β-alanine, ammonium acetate, and piperidine, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water selected from azeotropic distillation, activated molecular sieves, anhydrous magnesium sulfate, anhydrous sodium sulfate, anhydrous sodium carbonate, anhydrous potassium carbonate, anhydrous cesium carbonate, trimethyl orthoformate, and triethyl orthoformate to produce the alkene of formula (2)



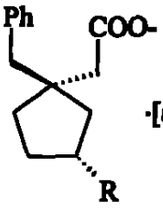
;

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide in a solvent selected from tetrahydrofuran, benzene, 1,4-dioxane, hexanes, *n*-heptane, toluene, diethyl ether, and

tert-butyl methyl ether to produce the addition products of formulas (3a)  and (3b)  ;

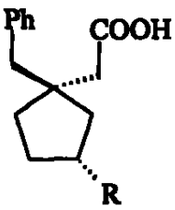
c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, and diethylene glycol, and stirring the mixture, and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)  ; or adding the products of Step b) above to an acid mixture selected from 6-12 M HCl, 12 M H_2SO_4, 10%-48% wt/wt hydrobromic acid, and HBr in aqueous acetic acid, and stirring to produce the carboxylic acids of formulas (4a)  and (4b)  ;

d) contacting the products of Step c) above with an amine selected from (S)-α-methyl-benzylamine, (R)-α-methyl-benzylamine, (R)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, (S)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, dibenzylamine, morpholine, N-methylmorpholine, piperidine, N-methylpiperidine, and pyridine in a solvent selected from N,N-dimethylformamide, chloroform, benzene, xylenes, hexanes, acetone, ethanol, methanol, *iso*-propanol, diethyl ether, dichloromethane, benzene, toluene, n-pentane, n-hexane, n-heptane, ethyl acetate, acetonitrile, *tert*-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane, and recrystallizing the salt so formed to produce the

enriched diastereomer of formula (5) 

·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

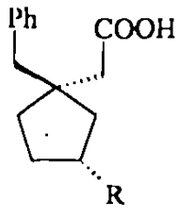
e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, aqueous sulfuric acid, aqueous acetic acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, and hydrochloric acid dissolved in acetic acid and water, and stirring to produce the

carboxylic acid of formula (6) 

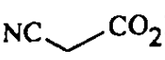
; or

partitioning the product of Step d) between a mixture of aqueous hydrochloric acid and a solvent selected from chloroform, dichloromethane, ethyl acetate, ethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, and *tert*-butylmethylether, and drying and

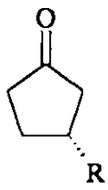
evaporating the organic layer to produce the carboxylic acid of

formula (6) 

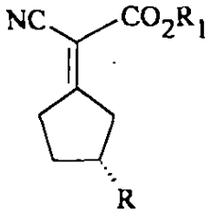
20. A process according to Claim 18 which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A) 

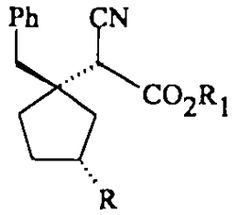
, wherein R_1 is ethyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1)

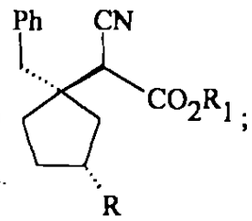


, toluene, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst which is ammonium acetate, and heating the mixture at reflux over a Dean-Stark trap to produce the alkene of formula (2)

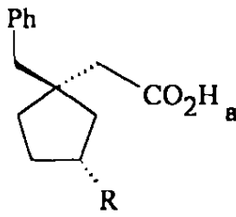
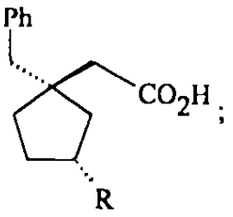


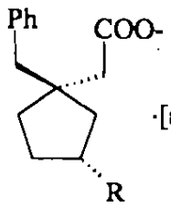
;

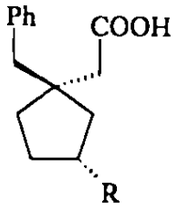
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to 25°C to produce the addition products of formulas (3a) 

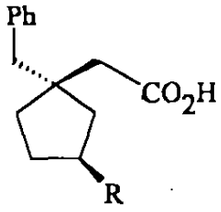
and (3b) 

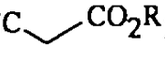
;

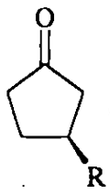
c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol, and heating the mixture at 100°C to 200°C, and then acidifying to produce the hydrolysis products of formulas (4a)  and (4b)  ;

d) contacting the products of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (5)  ·[amine-H]$^+$ as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

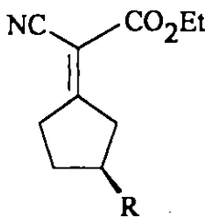
e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6)  .

21. A process for the preparation of a compound of formula (26)  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_1-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

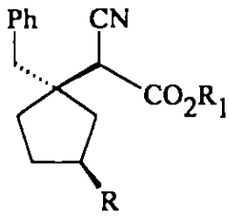
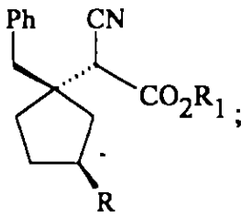
a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is alkyl or benzyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of

formula (21)  , a solvent, a carboxylic acid, and a

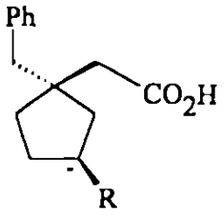
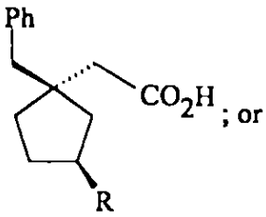
Knoevenagel reaction catalyst, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water to produce the alkene of

formula (22)  ;

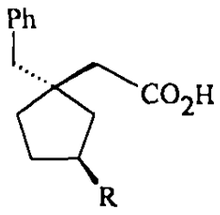
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride or benzylmagnesium iodide, in a solvent to produce the addition of products of formulas (23a)

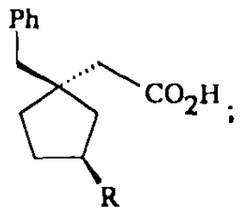
 and (23b)  ;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide, and a solvent, and stirring, and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (24a)

 and (24b)  ; or

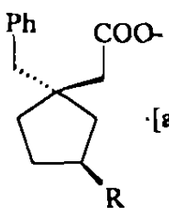
adding the products of Step b) above to an acid mixture, and stirring

to produce the carboxylic acids of formulas (24a) 

and (24b) 

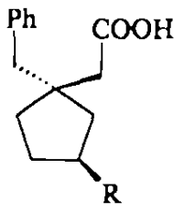
;

d) contacting the products of Step c) above with an amine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched

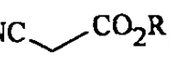
diastereomer of formula (25) 

·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

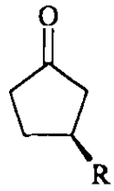
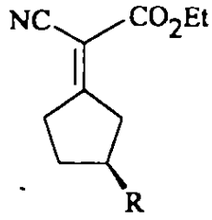
e) converting the product of Step d) to a carboxylic acid of formula (26)

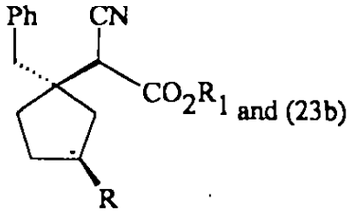
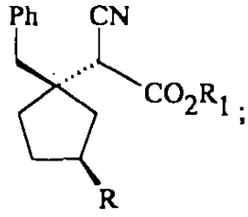


22. A process according to Claim 21 which comprises:

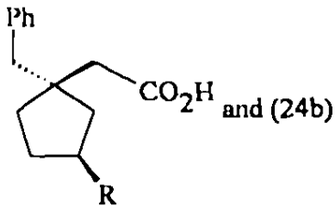
a) adding a cyanoacetate of formula (A) 

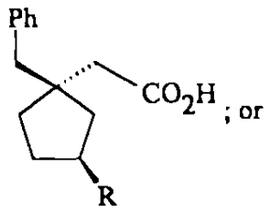
, wherein R_1 is selected from methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, and benzyl, to a mixture of a chiral

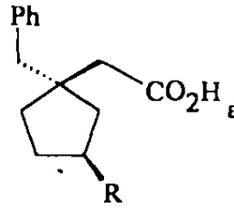
cyclopentanone of formula (21)  , a solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butylmethylether, chloroform, dichloromethane, acetonitrile, ethyl ether, ethyl acetate, hexanes, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, ethanol, *tert*-butanol, toluene, benzene, xylenes, and *n*-heptane, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst selected from β-alanine, ammonium acetate, and piperidine, and stirring the mixture in the presence of a means of removing water selected from azeotropic distillation, activated molecular sieves, anhydrous magnesium sulfate, anhydrous cesium carbonate, trimethyl orthoformate, and triethyl orthoformate to produce the alkene of formula (22)  ;

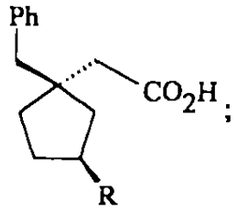
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride, benzylmagnesium bromide, or benzylmagnesium iodide in a solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, hexanes, *n*-heptane, toluene, diethyl ether, and *tert*-butyl methyl ether to produce the addition products of formulas (23a)  and (23b)  ;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, and cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, and diethylene glycol, and

stirring the mixture, and then acidifying to produce the carboxylic acids of formulas (24a)  and (24b)

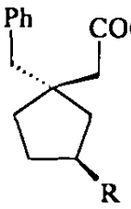

; or

adding the products of Step b) above to an acid mixture selected from 6-12 M HCl, 12 M H_2SO_4, 10%-48% wt/wt hydrobromic acid, and HBr in aqueous acetic acid, and stirring to produce the carboxylic acids of formulas (24a)  and (24b)

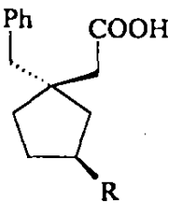

;

d) contacting the products of Step c) above with an amine selected from (S)-α-methyl-benzylamine, (R)-α-methyl-benzylamine, (R)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, (S)-(+)-1-(naphthyl)ethylamine, triethylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, dibenzylamine, morpholine, N-methylmorpholine, piperidine, N-methylpiperidine, and pyridine in a solvent selected from N,N-dimethylformamide, chloroform, hexanes, acetone, ethanol, methanol, *iso*-propanol, diethyl ether, dichloromethane, benzene, toluene, n-pentane, n-hexane, n-heptane, ethyl acetate, acetonitrile,

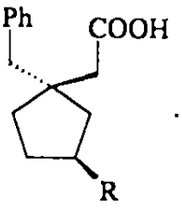
tert-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched

diastereomer of formula (25)  ·[amine-H]$^+$ as the amine salt; and

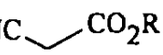
e) adding the product of Step d) to a mixture selected from aqueous hydrochloric acid, aqueous sulfuric acid, aqueous acetic acid, hydrochloric acid dissolved in acetic acid, and hydrochloric acid dissolved in acetic acid and water, and stirring to produce the

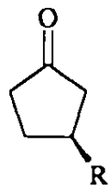
carboxylic acid of formula (26)  ; or

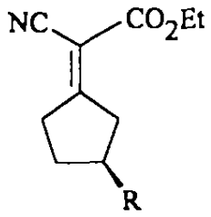
partitioning the product of Step d) between a mixture of aqueous hydrochloric acid and a solvent selected from chloroform, dichloromethane, ethyl acetate, ethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, toluene, and *tert*-butylmethylether, and drying and evaporating the organic layer to produce the carboxylic acid of

formula (26) 

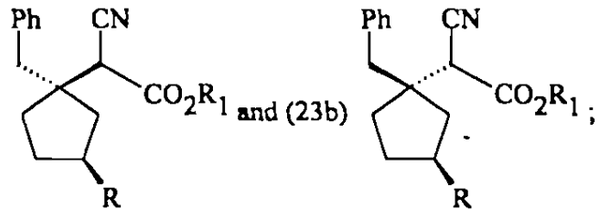
23. A process according to Claim 21 which comprises:

a) adding a cyanoacetate of formula (A)  , wherein R_1 is ethyl, to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21)


, toluene, acetic acid, and a Knoevenagel reaction catalyst which is ammonium acetate, and heating the mixture at reflux over a Dean-Stark trap to produce the alkene of formula (22)

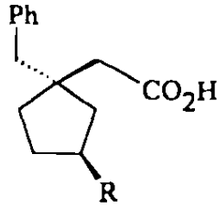

;

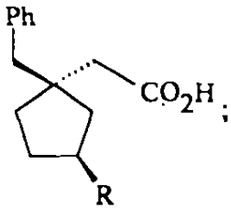
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to -20°C to produce the addition products of formulas (23a)


and (23b)

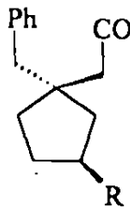
;

c) adding the products of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol, and heating the mixture at 100°C to 200°C, and then acidifying to produce the hydrolysis products of formulas (24a)

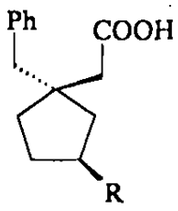

and (24b)

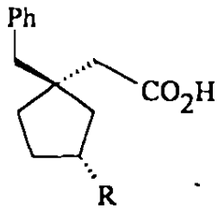

;

d) contacting the products of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of

formula (25)  ·[amine-H]$^+$ as the (R)-α-methyl-benzylamine salt; and

e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26)

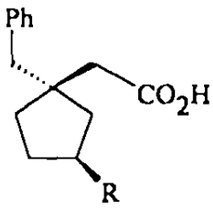


24. A compound of formula (6)  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

25. A compound according to Claim 24 wherein R is C_1-C_{10} alkyl.

26. A compound according to Claim 24 wherein R is selected from methyl, ethyl, and *n*-propyl.

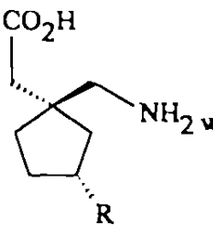
27. A compound according to Claim 24 named ((1S,3R)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid.

28. A compound of formula (26)  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

29. A compound according to Claim 28 wherein R is C_1-C_{10} alkyl.

30. A compound according to Claim 28 wherein R is selected from methyl, ethyl, and *n*-propyl.

31. A compound according to Claim 28 named ((1R,3S)-1-benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid.

32. A compound of Formula I  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof, prepared according to the process of Claim 1.

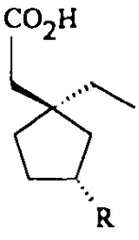
33. A compound according to Claim 32 wherein R is selected from methyl, ethyl, and *n*-propyl.

34. A compound according to Claim 32 selected from ((1R,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid and ((1R,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride.

35. A compound of Formula II  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof, prepared according to the process of Claim 5.

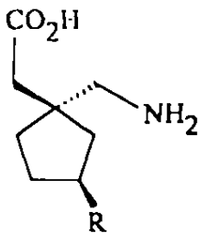
36. A compound according to Claim 35 wherein R is selected from methyl, ethyl, and *n*-propyl.

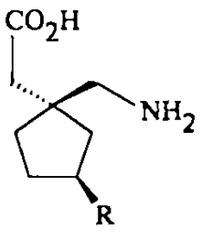
37. A compound according to Claim 35 selected from ((1S,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid and ((1S,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride.

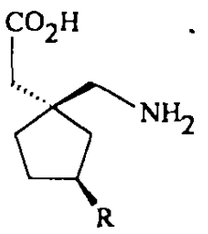
38. A compound of Formula II  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof, prepared according to the process of Claim 9.

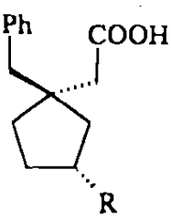
39. A compound according to Claim 38 wherein R is selected from methyl, ethyl, and *n*-propyl.

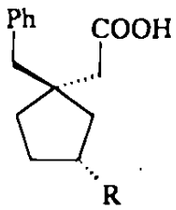
40. A compound according to Claim 38 selected from ((1S,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid and ((1S,3R)-1-aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride.

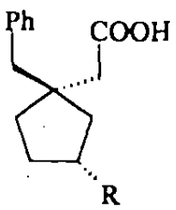
41. A compound of Formula III  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof, prepared according to the process of Claim 15.

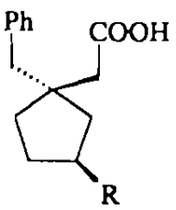
42. A compound of Formula IV  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof, prepared according to the process of Claim 16.

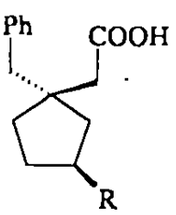
43. A compound of Formula IV  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof, prepared according to the process of Claim 17.

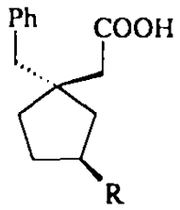
44. A compound of formula (6)  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof, prepared according to the process of Claim 18.

45. A compound of formula (6)  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof, prepared according to the process of Claim 19.

46. A compound of formula (6)  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof, prepared according to the process of Claim 20.

47. A compound of formula (26)  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof, prepared according to the process of Claim 21.

48. A compound of formula (26)  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof, prepared according to the process of Claim 22.

49. A compound of formula (26)  wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof, prepared according to the process of Claim 23.

50. A compound selected from:

E-Cyano-((R)-3-methyl-cyclopentylidene)-acetic acid ethyl ester;

Z-Cyano-((R)-3-methyl-cyclopentylidene)-acetic acid ethyl ester;

(R)-((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester;

(S)-((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester;

(R)-((1R,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester;

(S)-((1R,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-cyano-acetic acid ethyl ester;

((1S,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-benzene;

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-carbamic acid methyl ester;

[(1S,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid;

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester;

(1S,3R)-1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid;

((1R,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester;

[(1R,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester;

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid *tert*-butyl ester;

[(1S,3R)-1-Carboxymethyl-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid *tert*-butyl ester;

[(1S,3R)-1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid *tert*-butyl ester;

((1R,3R)-1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid;

((1S,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester; and

[(1S,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester.

51. A compound selected from:

((1R,3R)-1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid;

((1R,3R)-1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride;

((1R,3R)-1-Aminomethyl-3-ethyl-cyclopentyl)-acetic acid;

((1R,3R)-1-Aminomethyl-3-ethyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride;

((1R,3R)-1-Aminomethyl-3-propyl-cyclopentyl)-acetic acid; and

((1R,3R)-1-Aminomethyl-3-propyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride.

52. A compound selected from:

((1S,3R)-1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid;

((1S,3R)-1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride;

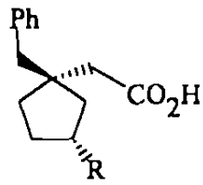
((1S,3R)-1-Aminomethyl-3-ethyl-cyclopentyl)-acetic acid;

((1S,3R)-1-Aminomethyl-3-ethyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride;

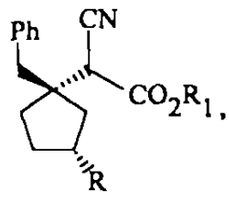
((1S,3R)-1-Aminomethyl-3-propyl-cyclopentyl)-acetic acid; and

((1S,3R)-1-Aminomethyl-3-propyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride.

53. A process for the preparation of a compound of formula (4a)

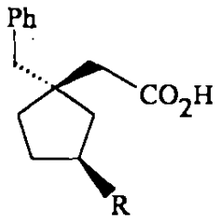


wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl,

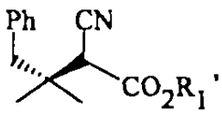
comprising, hydrolyzing a compound of formula (3a)  ,

wherein R_1 is H, alkyl, or benzyl.

54. A process for the preparation of a compound of formula (24a)

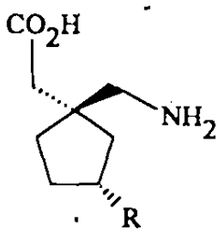


wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl,

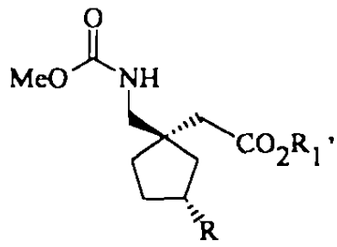
comprising, hydrolyzing a compound of formula (23a)  ,

wherein R_1 is H, alkyl, or benzyl.

55. A process for the preparation of a compound of Formula I

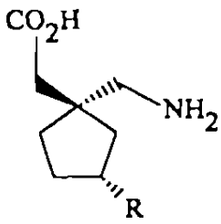


wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising, hydrolyzing a

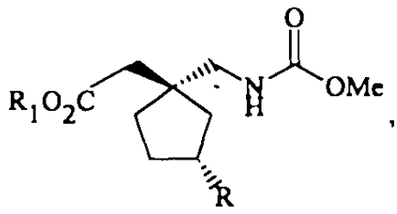
compound of formula (41)  , wherein R_1 is H,

alkyl, or benzyl, and contacting, if desired, the product with an acid or a base.

56. A process for the preparation of a compound of Formula II

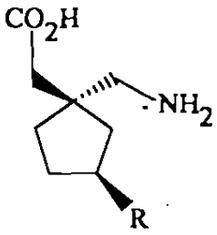
 wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and

a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising, hydrolyzing a

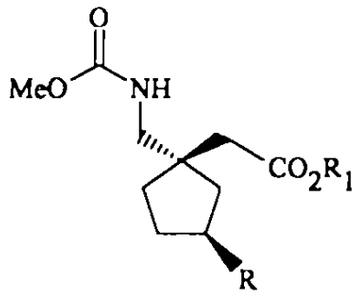
compound of formula (42)  , wherein R_1

is H, alkyl, or benzyl, and contacting, if desired, the product with an acid or a base.

57. A process for the preparation of a compound of Formula III

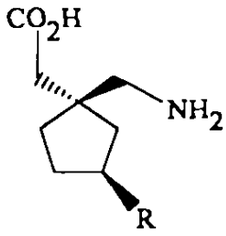
 wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and a

pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising, hydrolyzing a

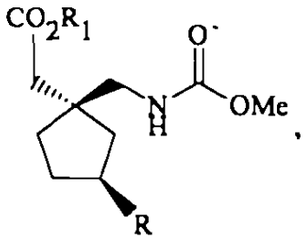
compound of formula (43)  , wherein R_1 is

H, alkyl, or benzyl, and contacting, if desired, the product with an acid or a base.

58. A process for the preparation of a compound of Formula IV

 wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, and

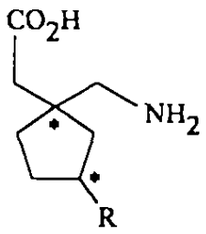
a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising, hydrolyzing a

compound of formula (45)  , wherein R_1 is H,

alkyl, or benzyl, and contacting, if desired, the product with an acid or a base.

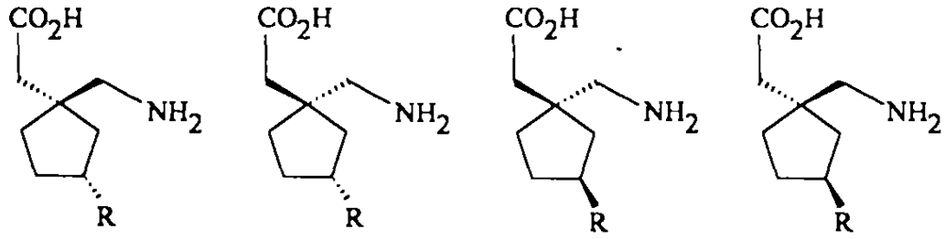
ABSTRACT

The instant invention is a route to stereospecific 3-substituted 5-membered rings isomers of formula



The final products are useful as agents in the treatment of epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, neuropathological disorders, gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome (IBS), inflammation especially arthritis, sleep disorders, premenstrual syndrome, and hot flashes.

The invention provides novel routes to synthesize stereoselectively analogs of gabapentin (Neurontin®) of Formulas I, II, III, and IV



I II III IV

wherein R is C_1-C_{10} alkyl or C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Se extraen folios del 504 al 512.
para extracto de publicación
Angelly -

Folios 497 a 506
tarjetas

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

D1497
123.

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07C 229/28, A61K 31/195, C07C 233/47, A61K 31/16 — A1

(11) International Publication Number: **WO 97/33858**

(43) International Publication Date: 18 September 1997 (18.09.97)

(21) International Application Number: PCT/US97/02295

(22) International Filing Date: 18 February 1997 (18.02.97)

(30) Priority Data:
60/013,432 14 March 1996 (14.03.96) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): HORWELL, David, Christopher [GB/GB]; 8 West Hill Road, Foxton, Cambridge CB2 6SZ (GB). BRYANS, Justin, S. [GB/GB]; Dean Cottage, 3 W. Wickham Road, Balsham CB1 6DZ (GB). KNEEN, Clare, O. [GB/GB]; Slade Cottage, Petts Lane, Little Walden, Essex CB10 1XH (GB). MORRELL, Andrew, I. [GB/GB]; 4 Monet Close, St. Ives, Huntingdon, Cambridgeshire PE17 6EH (GB). RATCLIFFE, Giles, S. [GB/GB]; 60 High Street, Melbourn, Near Royston, Hertfordshire SG8 6AB (GB). HARTENSTEIN, Johannes [DE/DE]; Fohrenbuhl 23, D-79252 Stegen-Wittental (DE).

(74) Agents: RYAN, M., Andrea; Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US) et al.

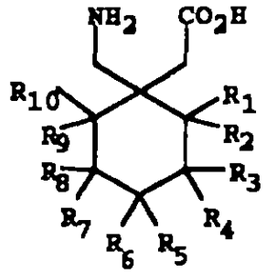
(81) Designated States: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published
With international search report.

(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED CYCLIC AMINO ACIDS AS PHARMACEUTICAL AGENTS

(57) Abstract

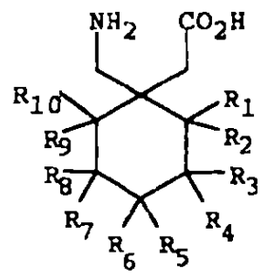
Novel substituted cyclic amino acids of formula (I) are disclosed and are useful as agents in the treatment of epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, cranial disorders, neurodegenerative disorders, depression, anxiety, panic, pain, and neuropathological disorders. Processes for the preparation and intermediates useful in the preparation are also disclosed.



(I)

CLAIMS

1. A compound of formula



I

a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof wherein

R_1 to R_{10} are each independently selected from straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms, unsubstituted or substituted benzyl or phenyl which substituents are selected from halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, carboxy, carboalkoxy, trifluoromethyl, and nitro, and

any R_1 to R_{10}, which is not one of the above, is hydrogen.

2. A compound according to Claim 1 wherein R_1 to R_{10} is selected from methyl, ethyl, propyl, butyl straight or branched.

3. A compound according to Claim 1 wherein R_5 is tert-butyl.

4. A compound according to Claim 1 wherein R_3 is methyl.

5. A compound according to Claim 1 selected from a compound of Formula I, wherein R_1 is methyl or R_5 is methyl.

6. A compound according to Claim 1 wherein R_5 is isopropyl.

7. A compound according to Claim 1 selected from (1-aminomethyl-3-methyl-cyclohexyl)-acetic acid and (1-aminomethyl-3-cyclohexyl)-acetic acid [1R-(1α,3β)].

8. A compound according to Claim 1 selected from (1-aminomethyl-4-tert-butyl-cyclohexyl)-acetic acid and cis (1-aminomethyl-4-methyl-cyclohexyl)-acetic acid.

9. A compound according to Claim 1 and named (1-aminomethyl-3-methyl-cyclohexyl)-acetic acid [1S-(1α,3β)].

10. A compound according to Claim 1 selected from (1-aminomethyl-3-methyl-cyclohexyl)-acetic acid methyl ester monohydrochloride; [1-(acetylamino-methyl)-3-methyl-cyclohexyl]-acetic acid; and [2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclohexyl)-acetylamino]-acetic acid monohydrochloride.

11. A compound according to Claim 1 selected from (±)-(1-aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclohexyl)-acetic acid; (1-aminomethyl-3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexyl)-acetic acid; and (1-aminomethyl-4-methyl-cyclohexyl)-acetic acid.

12. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

13. A method for treating epilepsy comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

14. A method for treating faintness attacks, hypokinesia, and cranial disorders comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

15. A method for treating neurodegenerative disorders comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

16. A method for treating depression comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

17. A method for treating anxiety comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

18. A method for treating panic comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

19. A method for treating pain comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

20. A method for treating neuropathological disorders comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1 to a mammal in need of said treatment.

US005510381A

United States Patent [19]

Pande

[11] Patent Number: 5,510,381

[45] Date of Patent: Apr. 23, 1996

[54] METHOD OF TREATMENT OF MANIA AND BIPOLAR DISORDER

[75] Inventor: Atul C. Pande, Ann Arbor, Mich.

[73] Assignee: Warner-Lambert Company, Morris Plains, N.J.

[21] Appl. No.: 440,570

[22] Filed: May 15, 1995

[51] Int. Cl.[6] A61K 31/195; A61K 31/215

[52] U.S. Cl. 514/561; 514/529; 514/530

[58] Field of Search 514/561, 529, 514/530

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,024,175	5/1977	Satzinger et al.	260/468 J
4,087,544	5/1978	Satzinger et al.	424/305
5,025,035	6/1991	Wallace	514/530
5,084,479	1/1992	Woodruff	514/530

OTHER PUBLICATIONS

Co-pending U.S. patent application No. 08/281,285, filed Jul. 27, 1994.

Primary Examiner—Raymond Henley, III
Assistant Examiner—William R. A. Jarvis
Attorney, Agent, or Firm—Elizabeth M. Anderson

[57] ABSTRACT

The present invention is a novel therapeutic use of gabapentin, its derivatives, and the pharmaceutical salts thereof. The compounds are useful in the treatment of mania in all its various forms whether acute or chronic, single or recurrent, and whether or not it is associated with depression. The invention further includes the treatment of bipolar disorder.

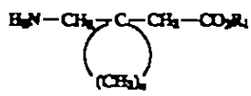
8 Claims, No Drawings

#2240 503

METHOD OF TREATMENT OF MANIA AND BIPOLAR DISORDER

BACKGROUND OF THE INVENTION

U.S. Pat. Nos. 4,024,175 and 4,087,544, which are incorporated herein by reference, teach cyclic amino acids of formula



wherein R_1 is hydrogen or lower alkyl and n is an integer of from 4 to 6 and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compounds disclosed in the above United States patents are useful for the therapy of certain cerebral diseases, for example, they can be used for the treatment of certain forms of epilepsy, faintness attacks, hypokinesia, and cranial traumas. Additionally, they bring about an improvement of cerebral functions and thus are useful in treating geriatric patients. Particularly valuable is 1-(aminomethyl)-cyclohexane-acetic acid (gabapentin).

U.S. Pat. No. 5,084,479 teaches the compounds of the above formula for therapeutic use in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's, Huntington's, Parkinson's, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. It also teaches the use of the compounds in the treatment of acute brain injury such as stroke, head trauma, and asphyxia.

U.S. Pat. No. 5,025,035 teaches the use of the compounds of the above formula for depression.

U.S. patent application Ser. No. 08/281285 teaches the use of the compounds of the above formula to treat anxiety and/or panic disorders.

There is no disclosure in the above references to make obvious the present invention of novel uses of the compounds of U.S. Pat. No. 4,024,175 to treat mania and/or bipolar disorder.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to novel therapeutic uses of a known compound, gabapentin, its derivatives, and pharmaceutically acceptable salts. The invention concerns a method for treating the symptoms of mania in a human in need of such treatment. This method includes, but is not limited to the treatment of mania in all its various forms whether acute or chronic, single or recurrent episode, and associated with depression or not. The invention further includes the preventive treatment of bipolar disorder in persons predisposed to this disorder.

Episodes of acute mania are characterized by elevated or irritable mood, disturbed sleep, grandiosity, increased motor activity, pressured thinking, distractibility and poor concentration, impaired judgement, and sometimes psychotic symptoms. The irritability can lead to outbursts of angry or aggressive behavior. Often the episodes are preceded by a period of disturbed sleep. The distractibility makes the patient move endlessly from one activity to another often to the detriment of their physical, occupational, and social well-being. The impact of these behaviors is further aggravated by the lapses of judgement and poor decision-making that is characteristic of this illness.

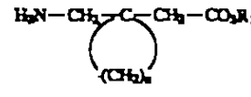
Episodes of mania occur in patients who suffer from bipolar disorder which is an illness characterized by alternating cycles of depression and mania. This disorder is distinct from the more common form of depression, called Major Depressive Disorder, in which patients only experience recurrent episodes of depression but no mania. Bipolar disorder can be diagnosed by the clinical evaluation of patients using the criteria specified in the Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV) of the American Psychiatric Association. In this nomenclature system, bipolar disorder is subsumed under the broader class of Mood Disorders and is clearly distinguished from the Anxiety Disorders and from Organic Mental Disorders.

In studies of epilepsy, gabapentin has been noted to reduce anger and irritability, enhance concentration, and improve decision-making abilities. These effects will be beneficial in the symptomatic treatment of patients suffering from mania who exhibit irritability, distractibility, and poor judgement. This is a novel use for gabapentin which would not be obvious to a medical practitioner of ordinary skill.

In one study gabapentin has also been found to enhance delta-wave (deep) sleep. This effect will be beneficial in acute mania and will also lead to reducing the risk for onset of a new episode of mania in a predisposed individual. Thus, the prophylactic use of gabapentin for bipolar disorder is also taught.

DETAILED DESCRIPTION

The present invention relates to novel methods of treating mania and/or bipolar disorder in a mammal in need of such treatment. The treatment comprises administering in unit dosage form an effective amount of a compound of formula



wherein R_1 is hydrogen or a lower alkyl and n is 4, 5, or 6 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The term lower alkyl includes straight or branched chain alkyl groups of up to 8 carbon atoms.

Preferred compounds of Formula I above include but are not limited to 1-aminomethyl-1-cyclohexane-acetic acid, ethyl 1-aminomethyl-1-cyclohexane-acetate, 1-aminomethyl-1-cycloheptane-acetic, acid 1-aminomethyl-1-cyclopentane-acetic acid, methyl 1-aminomethyl-1-cyclohexane-acetate, n-butyl 1-aminomethyl-1-cyclohexane-acetate, methyl 1-aminomethyl-1-cycloheptane-acetate, n-butyl 1-aminomethyl-1-cycloheptane-acetate, toluene sulfonate, 1-aminomethyl-1-cyclopentane-acetate, benzene-sulfonate, and n-butyl 1-aminomethyl-1-cyclopentane-acetate.

The most preferred compound is 1-aminomethyl-cyclohexane acetic acid (gabapentin).

Pharmaceutical compositions of the compound of the present invention or its salts are produced by formulating the active compound in dosage unit form with a pharmaceutical carrier. Some examples of dosage unit forms are tablets, capsules, pills, powders, aqueous and nonaqueous oral solutions and suspensions, and parenteral solutions packaged in containers containing either one or some larger number of dosage units and capable of being subdivided into individual doses. Some examples of suitable pharmaceutical carriers, including pharmaceutical diluents, are gelatin capsules; sugars such as lactose and sucrose; gelatin capsules; sugars such as lactose and sucrose; starches such as corn starch and

potato starch, cellulose derivatives such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose, methyl cellulose, and cellulose acetate phthalate; gelatin; talc; stearic acid; magnesium stearate; vegetable oils such as peanut oil, cottonseed oil, sesame oil, olive oil, corn oil, and oil of theobroma; propylene glycol, glycerin; sorbitol; polyethylene glycol; water; agar; alginic acid; isotonic saline, and phosphate buffer solutions; as well as other compatible substances normally used in pharmaceutical formulations. The compositions of the invention can also contain other components such as coloring agents, flavoring agents, and/or preservatives. These materials, if present, are usually used in relatively small amounts. The compositions can, if desired, also contain other therapeutic agents.

The percentage of the active ingredients in the foregoing compositions can be varied within wide limits, but for practical purposes it is preferably present in a concentration of at least 10% in a solid composition and at least 2% in a primary liquid composition. The most satisfactory compositions are those in which a much higher proportion of the active ingredient is present.

Routes of administration of the subject compound or its salts are oral or parenteral. For example, a useful intravenous dose is between 5 and 50 mg and a useful oral dosage is between 20 and 200 mg. The dosage is within the dosing range used in epilepsy treatment or as would be with the needs of the patient as described by the physician.

A unit dosage form of the instant invention may also comprise other compounds useful in the therapy of neurodegenerative diseases.

The advantages of using the compounds of Formula I, especially gabapentin, in the instant invention include the relatively nontoxic nature of the compound, the ease of preparation, the fact that the compound is well-tolerated, and the ease of IV administration of the drug. Further, the drug is not metabolized in the body.

The subjects as used herein are mammals, including humans.

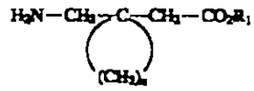
The usefulness of compounds of Formula I above and the salts thereof as agents for mania in all its various form and in the preventative treatment of bipolar disorder is demonstrated in its effects on the mental functions of patients. These effects were observed during epilepsy clinical trial. See Table 1 below wherein the effects beneficial to patients with bipolar disorder are presented.

TABLE 1

Patient No.	Effect
1	More relaxed
2	More socially responsive, better concentration
3	More sharp cognitively, more relaxed. Decreased confusion, increased comprehension
4	Less nervous energy, more sense
5	More relaxed
6	Less insomnia
7	Thinking is clearer
8	Psychic improvement, more present, more relaxed
9	Able to think more clearly
10	More clear than before
11	More relaxed
12	More relaxed and somehow better
13	Feels better, has not been so impulsive
14	Alertness and speech have improved
15	More alert and able to concentrate better
16	More clear headed, memory has improved

I claim:

1. A method for treating the symptoms of mania in a mammal in need of said treatment which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R_1 is hydrogen or lower alkyl and n is an integer of from 4 to 6 in unit dosage form.

2. A method according to claim 1 wherein the mania is acute.

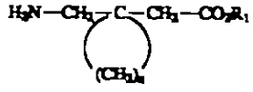
3. A method according to claim 1 wherein the mania is chronic.

4. A method according to claim 1 wherein the mania is a single episode.

5. A method according to claim 1 wherein the mania is recurring.

6. A method according to claim 1 wherein gabapentin is administered.

7. A method for treating bipolar disorder in a mammal in need of said treatment which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R_1 is hydrogen or lower alkyl and n is an integer of from 4 to 6 in unit dosage form.

8. A method according to claim 7 wherein the compound administered is gabapentin.

* * * * *

US005792796A

United States Patent [19]

Woodruff et al.

[11] Patent Number: 5,792,796

[45] Date of Patent: Aug. 11, 1998

D3

505

[54] METHODS FOR TREATING ANXIETY AND PANIC

[75] Inventors: Geoffrey Neil Woodruff, Dussels; Nicolas Steven Gee, Stansted; Lakhbir Singh, Haddenham; Jason Peter Brown, Stapleford, all of United Kingdom

[73] Assignee: Warner-Lambert Company, Morris Plains, N.J.

[21] Appl. No.: 445,398

[22] Filed: Jun. 6, 1995

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 281,285, Jul. 27, 1994, abandoned.

[51] Int. Cl.[6] A61K 31/195; A61K 31/215

[52] U.S. Cl. 514/561; 514/530; 514/529

[58] Field of Search 514/561, 530, 514/529

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,024,175	5/1977	Satzinger et al. .	
4,087,544	5/1978	Satzinger et al. .	
5,084,479	1/1992	Woodruff	514/330
5,189,026	2/1993	Costa et al.	514/30

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

400665	12/1990	European Pat. Off. .
92/22302	12/1992	WIPO .
93/23383	11/1993	WIPO .

OTHER PUBLICATIONS

D. Leiderman, et al., *Epilepsia*, 1993, 34:6, 45.

S.B. Hills, et al., *Science*, 1988, 241:1661–4.

M. De Waard, et al., *J. of Biological Chem*, 1994, 269:9, 6716–6724.

K.S. DeJongh, et al., *J. of Biological Chem*, 1990, 265:25, 14738–14741.

P.-w Yuen, et al., *Bioorg & Med Chem Lett*, 1994, 4:6, 823–826.

H. Tokumaru, et al., *Eu J of Pharm–Molecular Pharm Section*, 1992, 227:363–370.

K.S. DeJongh, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86:8585–8589.

International Search Report for PCT/US95/08702, 1996.

Saletu, B., et al., *Intl J of Clinical Pharm, Therapy & Tox*, 1986, 24:7, 362–373.

Isom, L.L., et al., *Neuron*, 1994, 12:1183–1194.

Costall, B. et al., *Pharm, Biochem & Behav*, 1989, 32:777–785.

Costall, B. et al., *Br J Pharmacol*, 1989, 96:312P.

Field, M.J., et al., *Br J Pharmacol*, 1991, 102:304P.

Gee, K.L., et al., *Drugs*, 1993, 46:3, 409–427.

Handley, S.L., et al., *Naunyn–Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1984, 327:1–5.

Hill, D.R., et al., *Euro J of Pharm–Molecular Pharm Section*, 1993, 244:303–309.

Kilfoil, T., et al., *Neuropharmacology*, 1989, 28:9, 901–905.

Pellow, S., et al., *J. of Neuroscience Methods*, 1985, 14:149–167.

Singh, L., et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88:1130–1133.

Suman–Chauhan, N., et al., *Euro J of Pharm–Molecular Pharm Section*, 1993, 244:293–301.

Andrews, J., et al., *Lancet*, 1990, 335:1114–1117.

Oommen, K., et al., *Neurology*, 1993, 43:2292–2298.

Primary Examiner—William R. A. Jarvis

Attorney, Agent, or Firm—Elizabeth M. Anderson

[57] ABSTRACT

The instant invention is novel uses of known cyclic amino acids. Such compounds as gabapentin are useful in the treatment of anxiety and in the treatment and/or prevention of panic attacks.

4 Claims, 4 Drawing Sheets

*Significantly different from vehicle-treated controls, $p < 0.05$ (ANOVA followed by Dunnett's t-test).

FIG. 3. Effect of Gabapentin in the Marmoset Human Threat Test

Each animal was exposed to a 2-minute threat stimulus before and after dosing. Test compounds were administered SC 40 minutes before test. Results are shown as percent decrease in postures (vertical bars represent ±SEM) in 5 to 6 animals per group. *Significantly different from mean day controls, $p < 0.05$ (ANOVA followed by Dunnett's t-test).

FIG. 4. Effect of Gabapentin and CDP in the Rat Conflict Test, and of Gabapentin in the Marmoset Human Threat Test

Gabapentin or chlordiazepoxide (CDP) were administered 40 minutes before test. The results are expressed as mean percent increase or decrease of lever pressing (vertical bars represent ±SEM) of at least 5 animals per group on test day compared with mean performances obtained the 2 previous days following vehicle administration. Significantly different from previous control days

*$p < 0.05$. **$p < 0.01$ (paired Student t-test).

The results presented in the figures show that in addition to possessing anticonvulsant activity, gabapentin also shows potent anxiolytic-like action in animals. Thus, it showed good anxiolytic-like effects in the mouse light-dark box, the rat elevated X-maze, the rat conflict test, and the marmoset human threat test.

The dose range over which the anxiolytic-like effect of gabapentin was observed is similar to that producing anticonvulsant activity in animals. In the rat elevated X-maze and the marmoset human threat test, the magnitude of the effect was similar to that observed with benzodiazepine anxiolytics (Costall, et al., 1988; Singh, et al., 1991). The present data further shows that gabapentin produces a good anxiolytic-like effect in the rat conflict test. Most nonbenzodiazepine ligands that induce potent anxiolytic-like effects in the rat elevated X-maze and the marmoset human threat test show much weaker activity in shock-induced conflict tests. The ability of gabapentin to induce a good disinhibition of conflict behavior may represent an advantage over compounds such as buspirone and those currently undergoing clinical investigation for treatment of anxiety but are weakly active in this test (e.g., CCK_B and 5-HT_3 receptor antagonists; see Brocklamp, et al., 1989 for review; Singh, et al., 1991).

The results from the human threat test particularly suggest a role for gabapentin in the treatment of panic.

Examples of formulations of the subject compounds or salts thereof are illustrated by the following examples.

EXAMPLE 1

Injectables

1 mg to 100 mg/mL

Gabapentin

Water for Injection USP q.s.

The compound or a suitable salt thereof is dissolved in water and passed through a 0.2-micron filter. Aliquots of the filtered solution are added to ampoules or vials, sealed and sterilized.

EXAMPLE 2

Capsules

50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg or 400 mg

Gabapentin, 250 g

Lactose USP, Anhydrous q.s. or 250 g

Sterotex Powder HM, 5 g

Combine the compound and the lactose in a tumble blend for 2 minutes, blend for 1 minute with the intensifier bar, and then tumble blend again for 1 minute. A portion of the blend is then mixed with the Sterotex powder, passed through a #30 screen and added back to the remainder of the blend. The mixed ingredients are then blended for 1 minute, blended with the intensifier bar for 30 seconds, and tumble blended for an additional minute. The appropriately sized capsules are filled with 141 mg, 352.5 mg, or 705 mg of the blend, respectively, for the 50 mg, 125 mg, and 250 mg containing capsules.

EXAMPLE 3

Tablets

5 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg or 600 mg

Gabapentin, 125 g

Corn Starch NF, 200 g

Cellulose, Microcrystalline, 46 g

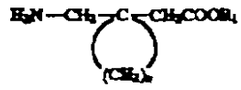
Sterotex Powder HM, 4 g

Purified Water q.s. or 300 mL

Combine the corn starch, the cellulose, and the compound together in a planetary mixer and mix for 2 minutes. Add the water to this combination and mix for 1 minute. The resulting mix is spread on trays and dried in a hot air oven at 50° C. until a moisture level of 1 to 2 percent is obtained. The dried mix is then milled with a Fitzmill through a #RH2B screen, and added back to the milled mixture and the total blended for 5 minutes by drum rolling. Compressed tablets of 150 mg, 375 mg, and 750 mg, respectively, of the total mix are formed with appropriate sized punches the 50 mg, 125 mg, or 50 mg containing tablets.

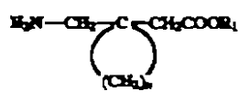
We claim:

1. A method for treating anxiety which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula



wherein R_1 is hydrogen or a lower alkyl and n is 4, 5, or 6 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in unit dosage form, to a mammal in need of said treatment.

2. A method of treating or preventing panic which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula

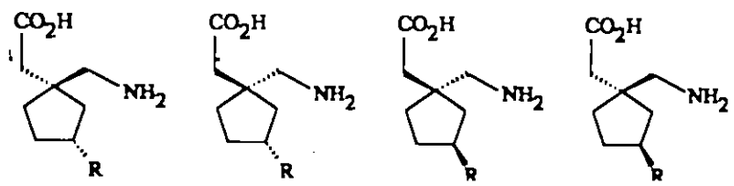


wherein R_1 is hydrogen or a lower alkyl and n is 4, 5, or 6 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in unit dosage form, to a mammal in need of said treatment or prevention.

3. A method according to claim 1 or claim 2 wherein the compound is gabapentin or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A method according to claim 1 or claim 2 wherein an individual dose is 5 mg to 50 mg parenterally or 50 to 600 mg enterally of the compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered.

* * * * *


CO2H
NH2
R
CO2H
NH2
R
CO2H
NH2
R
CO2H
NH2
R

508 515.

SUPERINTENDENCIA Y CONCESION Folios: 515
Radicacion : 00003678
Fecha ORIP: 2000-12-07 17:12:04
Tramite : 1230 PROBANZA 0 : 1 MEMORIAL/ 411 PRESENTAC
Nomenclatura: 0000 DIVISION DE FUERZA CONCESION

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 73,206
FECHA : DICIEMBRE 7 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JUAN P. SEPULVEDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3010083	1,216,000.00

C O N C E P T O

CANT.	NOMENCLATURA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	56005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

509 516

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño . [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica del esquema de trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fech

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : C0913578 [illegible] Folios: 515
Fecha [illegible]
Tramite : 032 PATENTES D : PEN1STRAV 411 PATENTE
Dependencia: 2000 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 19
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

510 42

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-93678

Fecha: 7 de Marzo del 2001 .

Se certifica que:

Desde fecha 22 de octubre de 1997 ,
del folio 94.235 al folio 94.238 del
libro de Protocolo N° 323 , obra el
documento N° 17.877 conferido por
WARNER-LAMBERT COMPANY

domiciliado(a) en Morris Plains, New Jersey, E.U.A.

al doctor "RODRIGUEZ Y ASOCIADOS" Y/O RODOLFO RODRIGUEZ MADRID Y/O CARLOS JULIO BUITRAGO GARZON Y/O MARINA RODRIUEZ MADRID

OBSERVACIONES: En el libro se encuentra protocolizada la la sustitución, pero no el poder concedido al abogado DANIEL GOYTIA por la sociedad arriba mencionada. Tampoco consta dentro del mismo la existencia y representanción legal de la sociedad. (8 de Agosto del 2000).

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

511

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, DC

Doctor
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

REFERENCIA:	Radicación No.	00-93678
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0614
	Folios	001

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

- Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, debe allegarse el poder concedido al abogado que realiza la sustitución, debido a que dentro del protocolo 17877 únicamente reposa la sustitución que del poder hace el doctor Daniel Goytia. Adicionalmente, debe presentarse el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k,Dec 486/2000).

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 MAR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

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