530

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO G.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica

Rodríguez Madrid & Asociados
NIT. 830.038.010-1

PATENTES — PATENTS
MARCAS — TRADEMARKS
DERECHOS DE AUTOR — COPYRIGHTS
LICENCIAS DE USO — LICENSING
SOFTWARE — SOFTWARE PROTECTION
SECRETOS EMPRESARIALES — TRADE SECRETS
NOMBRES DE DOMINIO — DOMAIN NAME

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00093678 00000004 Folios: 12
Fecha (AMD): 2001-04-04 17:09:48
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REF: EXPEDIENTE No. 00-93678
PATENTE: "METODO NOVEDOSO PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE AMINOÁCIDOS CICLICOS"

Estimados señores:

En atención al Oficio de Requerimiento No. 0614 del Examen de Forma emanado de esa Oficina, encontrándome dentro de los términos legales para hacerlo, me permito dar respuesta con fundamento en el Articulo 39 de la Decisión 486 de 2000 de C.A.N, en los siguientes términos.

1.- Con el fin de que se me reconozca personería jurídica para este caso específico, Allegamos poder concedido al abogado doctor DANIEL GOYTIA por parte de la sociedad WARNER LAMBERT COMPANY, de acuerdo con los requisitos establecidos en Artículo 259 y 260 del C.P:C.

2.- Documento que Acredita la Existencia y Representación Legal de la sociedad solicitante, con los requisitos establecidos en los artículos 259 y 260 del C.P:C.

3.- Anexamos copia del Memorial debidamente radicado en Marzo 08 de 2001 con el cual presentamos el documento de cesión poder de los inventores, de acuerdo con el artículo 26, literal k, Decisión 486/2000 de C.A.N.

4.- Anexamos copia del Memorial debidamente radicado en Diciembre 28 de 2000 con el cual se presenta copias de las solicitudes cuyas prioridades se invocan, certificadas por autoridad que las expidió y traducción oficial del Capítulo Reivindicatorio de la Prioridad 60/169,602 de Diciembre 08 de 1999 de acuerdo al Artículo 9 de la Decisión 486/2000 de la C.A.N

Transversal 6a. No. 27-10 * Edificio Antares - Post House * Telefax: 283 09 42 * Tels.: 334 78 84 - 341 70 08
E-mail:rodriguezmad@cable.net.co * Bogotá, D.C.

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica

Rodríguez Madrid & Asociados
NIT. 830.038.010-1

PATENTES	PATENTS
MARCAS	TRADEMARKS
DERECHOS DE AUTOR	COPYRIGHTS
LICENCIAS DE USO	LICENSING
SOFTWARE	SOFTWARE PROTECTION
REGISTROS SANITARIOS	SANITARY PERMITS
NOMBRES DE DOMINIO	DOMAIN NAME

En consecuencia, ruego a usted dar por subsanado dicho requerimiento y ordenar lo pertinente con el fin de que el expediente en mención siga su curso normal

Atentamente,

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
C.C. No. 3'792.584 Cartagena
T.P. No. 59.363 de C.S. J.

Anexo.- Lo anunciado

Transversal 6a. No. 27-10 * Edificio Antares - Point House * Telefax: 233 09 42 * Tels.: 336 72 84 - 341 70 03
E-mail: rodriguezmo@cable.net.co * Bogotá, D.C.

532

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica

Rodríguez Madrid & Asociados
NIT. 830.038.010-1

PATENTES	PATENTS
MARCAS	TRADEMARKS
DERECHOS DE AUTOR	COPYRIGHTS
LICENCIAS DE USO	LICENSING
SOFTWARE	SOFTWARE PROTECTION
REGISTROS SANITARIOS	SANITARY PERMITS
NOMBRES DE DOMINIO	DOMAIN NAME

Nuevo E-mail: rodriguezaso@cable.net.co

Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMER
E. S. D.

REF : EXPEDIENTE No. 000-93678
PATENTE "METODO NOVEDOSO PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE AMINOÁCIDOS CICLICOS"

Estimados señores:

Damos alcance al expediente citado en referencia, con el fin de presentar el documento de Cesión (Poder) , debidamente legalizado de los inventores: Justin Stephen Bryans; David Clive Blakemore y Sophie Caroline Williams de la patente citada en la referencia la cual fue solicitada, con fundamento jurídico en lo establecido en el Artículo (26) Literal (k) de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), previo el lleno de los requisitos allí establecidos, para lo cual anexamos dicho documento.

En consecuencia, ruego a usted que una vez finiquitado esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Atentamente,

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
C.C. No. 3'792.584-Cartagena
T.P. No. 59.363 del C. S. J.

Anexo.- Lo anunciado

Transversal 6a. No. 27-10 "Edificio Antares - Pent House * Telefax: 283 09 42 * Tels. 334 72 84 - 341 7003
e-mail:rodrevas@andinet.com * Santafé de Bogotá, D.C.

533
169

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica

Rodríguez Madrid & Asociados
NIT. 830.038.010-1

PATENTES	PATENTS
MARCAS	TRADEMARKS
DERECHOS DE AUTOR	COPYRIGHTS
LICENCIAS DE USO	LICENSING
SOFTWARE	SOFTWARE PROTECTION
REGISTROS SANITARIOS	SANITARY PERMITS
	DOMAIN NAME

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00093678 00000001 Folios: 329
Fecha (AMD): 2000-12-28 12:15:51
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REF : EXPEDIENTE No. 000- 93678 de Diciembre 07 de 2000
PATENTE "METODO NOVEDOSO PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE AMINOÁCIDOS CICLICOS"

Estimados señores :

Damos alcance al expediente citado en la referencia, para reivindicar Prioridad de la Patente solicitada, con fundamento jurídico en lo establecido en el Artículo 12 de la Decisión 344 de la comisión del Acuerdo de Cartagena y el Artículo 4 Lit. F del Decreto 117/94 referente a la fuente normativa dé reciprocidad, esta se basa en :

a.- El artículo 4 del convenio de París, aprobado mediante Ley 178/94, declarado exequible por la Corte Constitucional en Sentencia del 18 de Enero/96.

b.- Ley 170/94 en la cual Colombia aprobó el Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC) suscrito en Marrakech (Marruecos) el 15 de Abril de 1994, y sus Acuerdos multilaterales, los cuales incluyen los aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio; mejor conocido como el Trip'. Dicha Ley 170 de 1997 fue declarada exequible por la Corte Constitucional el 28 de Marzo de 1995.

El Artículo 2, Ord.1, del Trip's establece que la propiedad en el Mundo será reconocida, que los paises miembros cumplirán los artículos1 a 12 y el Artículo 19 del convenio de paris. A su vez, el artículo 4 del Convenio de París (es decir, uno de los artículos de cumplimiento obligatorio bajo Trip's) establece que la prioridad sobre la primera solicitud en el mundo será reconocida.

Por lo tanto anexamos:

1.- Copia de la Prioridad No.60/169.602 de Diciembre 08 de 1999 Debidamente Legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores

534

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica

Rodríguez Madrid & Asociados
NIT. 830.038.010-1

PATENTES	PATENTS
MARCAS	TRADEMARKS
DERECHOS DE AUTOR	COPYRIGHTS
LICENCIAS DE USO	LICENSING
SOFTWARE	SOFTWARE PROTECTION
REGISTROS SANITARIOS	SANITARY PERMITS
NOMBRES DE DOMINIO	DOMAIN NAME

2.- Traducciones de las reivindicaciones de la primera solicitud de Patente efectuadas por Traductor Oficial avaladas por el Ministerio de Relaciones Exteriores

En consecuencia, ruego a ustedes una vez finiquitada esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Atentamente,

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
C.C. No. 3'792.584-Cartagena
T.P. No. 59.363 del C.S.J

Anexo.- Lo anunciado.

Transversal 6a. No. 27-10 "Edificio Antares - Point House * Telefax: 283 09 42 * Tels. 334 72 84 - 341 7003
e-mail:rodmarca@andinet.com * Santafé de Bogotá, D.C.

[redacted]

S&S 52

GOYTIA & CIA.

Av. Córdoba [illegible] Buenos Aires Argentina

FOR PATENTS, TRADEMARKS AND INDUSTRIAL DESIGNS IN ARGENTINA AND LATIN AMERICAN COUNTRIES

Power of Attorney for Patents, Trademarks and Industrial designs in Argentina, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Puerto Rico, Rep. Dominicana, Uruguay and Venezuela. Notarial attestation and Consular authentication of the respective countries is required.

LEGALIZACIONES [illegible] ARGENTINA

COLEGIO DE ESCRIBANOS 19.3.01 de la Cap. Fed.

13027

Application Nº 46279

Power of Attorney

The undersigned (1) Warner Lambert Company

Residing at (2) 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, USA

hereby grants to Goytia & Cia. Goytia & Cia. and/or Daniel Goytia.

residing in Buenos Aires, Argentina full and ample power of attorney to represent him (it) and to apply to the proper national authorities, either administrative or judiciary for (3) Patents, Trademark, Models, Designs and their renewals.

and to carry out all the necessary steps to protect our rights, to which effect they are empowered to take all necessary steps before the said national authorities, either administrative and/or judicial, for the aforementioned purposes; including to file petitions, arguments, oppositions, protests, appeals and claims, to waive, settle and compromise; to accept assignments and transfers; to apply for certified copies; to receive documents and other valuable things; to prove workings; to collect monies; to sign public and private instruments and deeds; to either waive or not at their discretion the right of resorting to court proceedings; to do all and whatever shall be necessary before any national judicial and/or administrative authorities to protect the constituent's interests, either as plaintiff or defendant; with power to substitute this instrument and to revoke such substitution. It being understood that the above powers enumerated in this mandate are merely exemplifying and not limitative of other powers, and therefore the attorneys-in-fact are authorized to exercise without any restriction whatsoever, all the rights granted by law or emerging from it or which may be a consequence of the objects of this mandate and whether this be under legislation at present in force or legislation which may be promulgated in the future.

Dated (4) Morris Plains, New Jersey USA

11 day of October 19 96

(5) Rose Armstrong
Assistant Secretary

Poder

[illegible] abajo firmante (1) Warner-Lambert Company

Domiciliado en (2) 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, EE.UU.

por el presente otorga a Goytia & Cia. y/o Daniel Goytia

domiciliado en

poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la obtención de (3) 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 fuera necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de sustituir este instrumento y revocar tal sustitución. 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 acuerda 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 vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue.

(4) Morris Plains, New Jersey 11 de Octubre de 1996.

03 ABR 2001
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SIETE

Lawful and Date

Applicant's Signature

529
536

Juliana B. Vestfalen
Not. 1587
Escribana

Juliana B. Vestfalen
Not. 1587
Ibarra

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

ss:

Hoy ...11... de .....Octubre..... de 19..96
compareció ....Rose Armstrong....., a quien conozco, quien bajo de juramento debidamente, declaró y dijo Sub-secretaria
que él es .....
..... de Warner-Lambert...Company.....
..... la compañía mencionada en el documento que antecede, una corporación organizada conforme a las leyes del Estado de Delaware
....., domiciliada en la ciudad de ...Morris....
.Plains..... Estado de ....New Jersey.....
legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el documento está autorizado por dicha compañía para conferir este poder y que personalmente ha firmado y estampado el sello de la compañía al pie de dicho poder en nombre y representación de la compañía mencionada.

El suscrito Notario ha visto los artículos de incorporación firmados en ...Morris.Plains.....
..... Estado de ..New.Jersey.....
con fecha 8/11/1920..... y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración funda en prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos y verdaderos, de lo cual da fe, como asimismo de que el compareciente firmó este instrumento en su presencia.

Notary Public (Notario Público) .....

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

ss:

On this ..11th..... day of October..... 19.96
personally came ..Rose Armstrong.....
known to me, who being by me duly sworn did depose and say that/she is the Assistant Secretary.....
..... of Warner-Lambert Company.....
..... the Company herein named, a Corporation organized under the laws of the State of Delaware
..... domiciled in the City of Morris
Plains ..... State of New Jersey
and legally constituted for a period of tenure not yet expired, furthermore that the document is authorized by said Company to confer this Power of Attorney, and that he personally has signed and affixed the seal of the Corporation at the foot of such power of attorney in the name and on behalf of the Corporation mentioned.

The undersigned Notary Public has seen the Articles of Incorporation of said Corporation executed in .....
Morris Plains..... State of New
..Jersey.... under date of November 8, 1920...
and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgement is a sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests, as also that the appearer signed this instrument in his presence.

KELLYANN O'HERN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES
MARCH 6, 2001

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ss:

A los ..... días del mes de .....
19..... compareció .....
personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado, ...
.....
a quien(es) doy fe de conocer y me consta que el(los) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público) .....

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

ss:

On this ..... day of .....
19..... personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county .....
.....
to me known, and known to me to be the person(s) described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ss:

A los ..... días del mes de .....
19..... compareció .....
personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes citado, ...
.....
a quien(es) doy fe de conocer y me consta que el(los) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público) .....

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

ss:

On this ..... day of .....
19..... personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county .....
.....
to me known, and known to me to be the person(s) described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

ESTA COPIA ES FIEL Y DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE NOTARIA CUARENTA Y SEIS DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
COPIA FOTOSTATICA QUE SE TUVO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
3 ABR 2001
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

532

Adriana E. Velásquez
Notaria 38
Escribana

Escribano
4387

STATE of NEW JERSEY – COUNTY OF MORRIS ss. I, ALFONSE W. SCERBO, Clerk of the County of Morris and Deputy Clerk of the Superior Court, holden in and for said County, the same being a Court of Record, do hereby certify the Notary herein set forth by whom the foregoing proof, acknowledgment or affidavit taken and certified was at the time of taking such proof, acknowledgment or affidavit a *Notary Public*, duly commissioned, sworn and residing in said County and State, and was as such officer of this State, authorized to take and certify said proof, acknowledgment or affidavit as well as to take and certify proofs of acknowledgments of deeds for conveyance of lands, tenements or hereditaments and other instruments in Writing, to be recorded in said State; and full faith and credit are and ought to be given to his official acts and I am well acquainted with the handwriting of said Notary and believe the signature to the instrument to which the certificate is attached is his genuine signature.

Kelly Ann O'Hern (Notary)

In Testimony Whereof, I have set my hand and affixed the seal of said Court and County at Morristown:

Dated: 10-15-96

Clerk

Sally Kolfe
Special Deputy Clerk

COTEJO NOTARIAL CUARENTA Y SEIS (46) DEL CIRCULO
NOTARIAL DE BOGOTÁ, HACE CONSTAR QUE LA
COPIA FOTOSTÁTICA QUE SE ADJUNTA ES FIEL
QUE SE TUVO A LA VISTA
QUE SE TUVO A LA VISTA
CARTAGENA DE BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
03 ABR 2001
ÓSCAR ALARCÓN NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

538

Alfonso G. Verdiales
Mat. 3307
Escribana

EL CONSULADO GENERAL DE LA REPUBLICA ARGENTINA EN NUEVA YORK
CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE
PERTENECE A: ALFONSE W. SCERBO
FUNCIONARIO A CARGO REGISTRO FIRMAS CONDADO DE MORRIS,
Estado de NUEVA JERSEY
Y GUARDA SIMILITUD CON LA QUE OBRA EN SUS REGISTROS

La legalización de este documento tiene como único y solo efecto autenticar la firma y carácter de las autoridades que lo han intervenido sin juzgar su contenido y forma para su validez en la República Argentina.

NRO. DE ORDEN: 9945
ARANCEL: 6.4.2
DERECHOS U$S: 30.00

NUEVA YORK, 22 de Octubre de 1996

ALEJANDRA PICO ESTRADA
Consul Adjunto

Nota: Para tener validez en la República Argentina, este documento debe ser legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto. Departamento de Legalizaciones. Rivadavia 954, Capital Federal, en el horario de 10:00 a 14:00 Hs.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE ME FUERA PUESTO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
03 ABR 2001
OSCAR ALAFCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

9

ESTE DOCUMENTO CARECE DE VALOR SIN EL TICKET DE MAQUINA ADHERIDO.

HABILITADO

El Departamento Legalizaciones de la Cancillería Argentina, Certifica que la firma que antecede en esta documento y que guarda similitud con la que obra en nuestros registros.

CANCILLERIA ARG. LEGALIZACIONES

ALE. GERONIMO O. FERNANDEZ

MINISTERIO DE RR.EE. COM.INT.Y CULTO LEGALIZACIONES

25/10/96 M00006

FIR.FUN.CO 12.0
CAJA
12-00
12.0

M001 M001 M0M
11:27

OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS
03 ABR 2001

539

TRADUCCION.----------

[Al término del documento, un poder redactado en idioma inglés y español aparece lo siguiente] Firma del Solicitante: (aparece una firma ilegible seguida de la aclaración:) Rose Armstrong. Secretaria Adjunta.----------

[Al término del documento aparecen tres certificados notariales.]----------

[Luego del primer certificado notarial corporación aparece lo siguiente:] Escribana Pública: (aparece una firma ilegible). (Aparece un sello que reza:) Kelly Ann O'Hern. Escribana Pública de New Jersey. Mi Mandato vence el 8 de marzo del 2001.----------

(Aparece un sello ilegible.)----------

[Luego del primer certificado notarial individual aparece lo siguiente:] Escribano Público: (en blanco).----------

[Luego del segundo certificado notarial individual aparece lo siguiente:] Escribano Público: (en blanco).----------

Certifico por la presente que lo que antecede es traducción fiel al español del documento original redactado en idioma inglés que tuve ante mi y al cual me remito. En Buenos Aires, a los 11 días del mes de octubre de 1996.----------

VALERIA FIORI UGARTE
TRADUCTORA PUBLICA - INGLES
Mat. To. XIII Fo. 233 Cap. Fed.
Insc. C.T.P.C.B.A. Nro. 4416

CONSULADO GENERAL Y SERVICIOS DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE ME FUERON A LA VISTA. SANTAFE DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

03 ABR 2001

OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

70

FIGRI UGARTE
A PUBLICA - INGLES
II Fo. 233 Cap. Fed.
P C.B.A. Nro. 4416

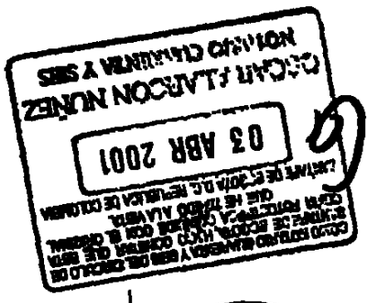
...15 de Marzo de 2001 La presente fotocopia
...sello y rubrico en cada una de sus fojas se certifi-
...pia de Actuación notarial Nro. 1998749 Conste

Adriana V. Vesilleño
Mat. 4389
Escribana

C3 ABR 2001

OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS

540





F 009874803

En mi carácter de Escribano ADSCRIPTA AL REGISTRO 1586 de Cap. Fed

CERTIFICO que el documento adjunto, extendido en CINCO.- foja/s, que sello y rubrico, es/son COPIA/S FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

Buenos Aires, 15 de Marzo de 2001 .- A solicitud de la Sociedad para ser presentado ante quien corresponda.-

Adriana B. Fesilleto
Mat. 4387
Escribana

541

OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y SEIS
03 ABR 2001

COLEGIO DE ESCRIBANOS - CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

LEGALIZACION

L 004754531

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Capital Federal, República Argentina, en virtud de las facultades que le confieren las Leyes vigentes, LEGALIZA la firma y el sello del escribano ADRIANA BEATRIZ VESTILLEIRO obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el Nº 200103190715/6 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires,
Lunes 19 de marzo de 2001

COLEGIO DE ESCRIBANOS - CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA - LEGALIZACION

EDUARDO HECTOR PLAETSIER
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

OSCAR ALFREDO NUÑEZ
NOTARIO CLARIDAD Y SIES
23 ABR 2001

APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 octobre 1961

1. PAIS: *República Argentina* ----------

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: EDUARDO HECTOR PLAETSIER
3. Quién actúa en calidad de: CONSEJERO
4. y está revestido del sello/timbre del *COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CAPITAL FEDERAL.* ----------

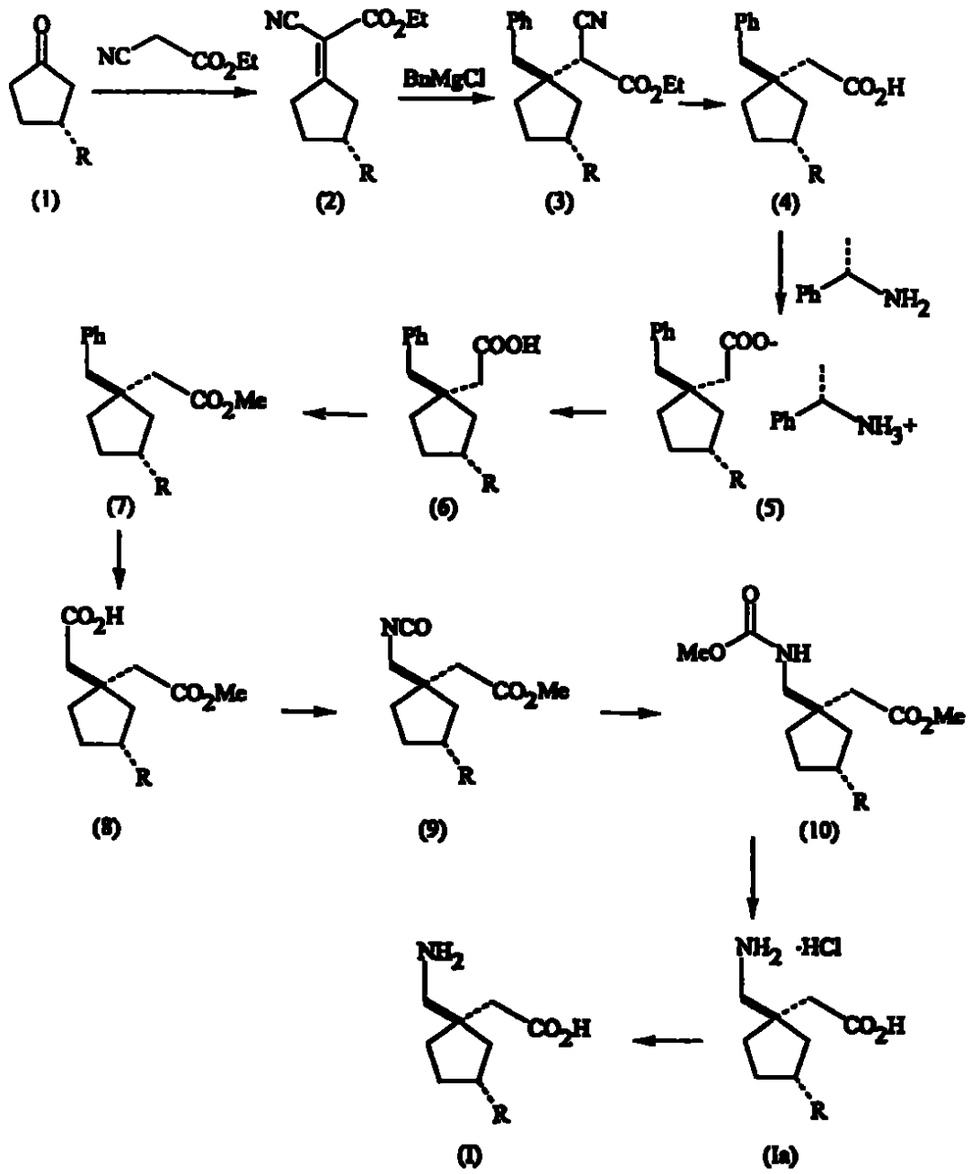
Certificado:

5. en *LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES* 6. el día 19.03.01
7. por *EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CAPITAL FEDERAL*
8. bajo el número:4-13027
9. sello: 10. firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS · APOSTILLA ·

C. PEDRO ZATTA
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

Convenio firmado el 2/7/97 entre el Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto y los Colegios Notariales de la República Argentina sobre delegación de funciones de legalización. (Apostilla)



Preferred is a process for the preparation of a compound of Formula I wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) 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 (2);

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 product of formula (3);

c) adding the product 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 acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-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 (5) as the (S)-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 (6);

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 (7);

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 (8);

6868021 - 20565703

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 (9);

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 (10);

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 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.

More preferred is a process for the preparation of a compound of Formula I wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) in toluene to which acetic acid and ammonium acetate were added, and heating the mixture at reflux 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 -20°C to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product 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 product of formula (4);

d) contacting the product 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) as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

6-98021 - 20595705

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 in dichloromethane to which 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) was added, and stirring to produce the ester of formula (7);

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 (8);

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 (9);

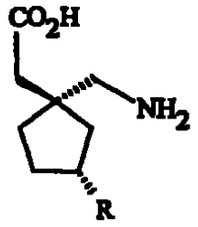
i) adding the product of Step h) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (10);

j) adding the product of Step i) to 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M was added, 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, characterized in that the intermediate product (9) formed is further 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 and C_3-C_{10} cycloalkyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

SA6
55C 79

a) adding ethyl cyanoacetate to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1) in a solvent to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture to produce the alkene of formula (2);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5) as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6);

f) adding the product of Step e) to a mixture of an amine base and a solvent to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring to produce the isocyanate of formula (11);

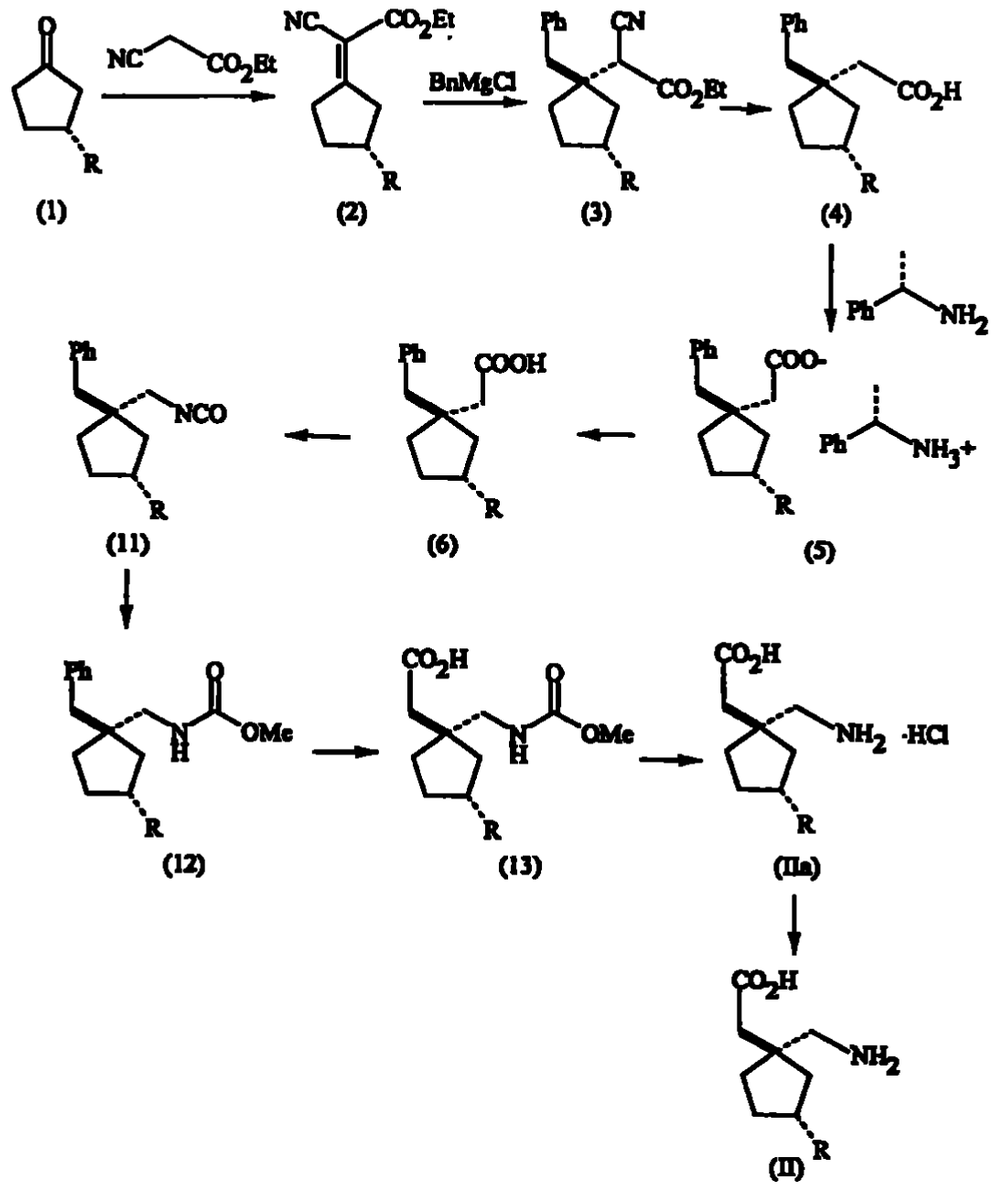
g) adding the product of Step f) to a solvent to which methanol was added and stirring to produce the carbamate of formula (12);

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 (13);

i) adding the product of Step h) to a solvent to which aqueous hydrochloric acid was added, and stirring to produce a compound of Formula IIa;

k) 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:

99827-2056503



Preferred is a process for the preparation of a compound of Formula II wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) 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 (2);

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 product of formula (3);

c) adding the product 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 acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-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 (5) as the (S)-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 (6);

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 (11);

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 (12);

555 SA9 22

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 (13);

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 IIa;

k) 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 and 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 (1) in toluene to which acetic acid and ammonium acetate were added, and heating the mixture at reflux 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 -20°C to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product 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 product of formula (4);

d) contacting the product 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) 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 and toluene to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and refluxing to produce the isocyanate of formula (11);

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

g) adding the product of Step f) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (12);

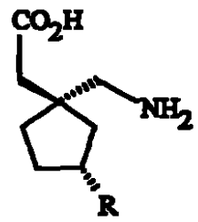
h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (13);

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 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, 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 and 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 (1) in a solvent to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture to produce the alkene of formula (2);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5) as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6);

f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e) and a solvent to which N,N-dimethylformamide (DMF) was added, and stirring to produce the acid chloride of formula (14);

g) adding the product of Step f) to a mixture of *tert*-butyl alcohol in a solvent to which an amine base was added, and stirring to produce the ester of formula (15);

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 (16);

i) adding the product of Step h) to a solvent to which methanol and (trimethylsilyl)diazomethane were added, 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);

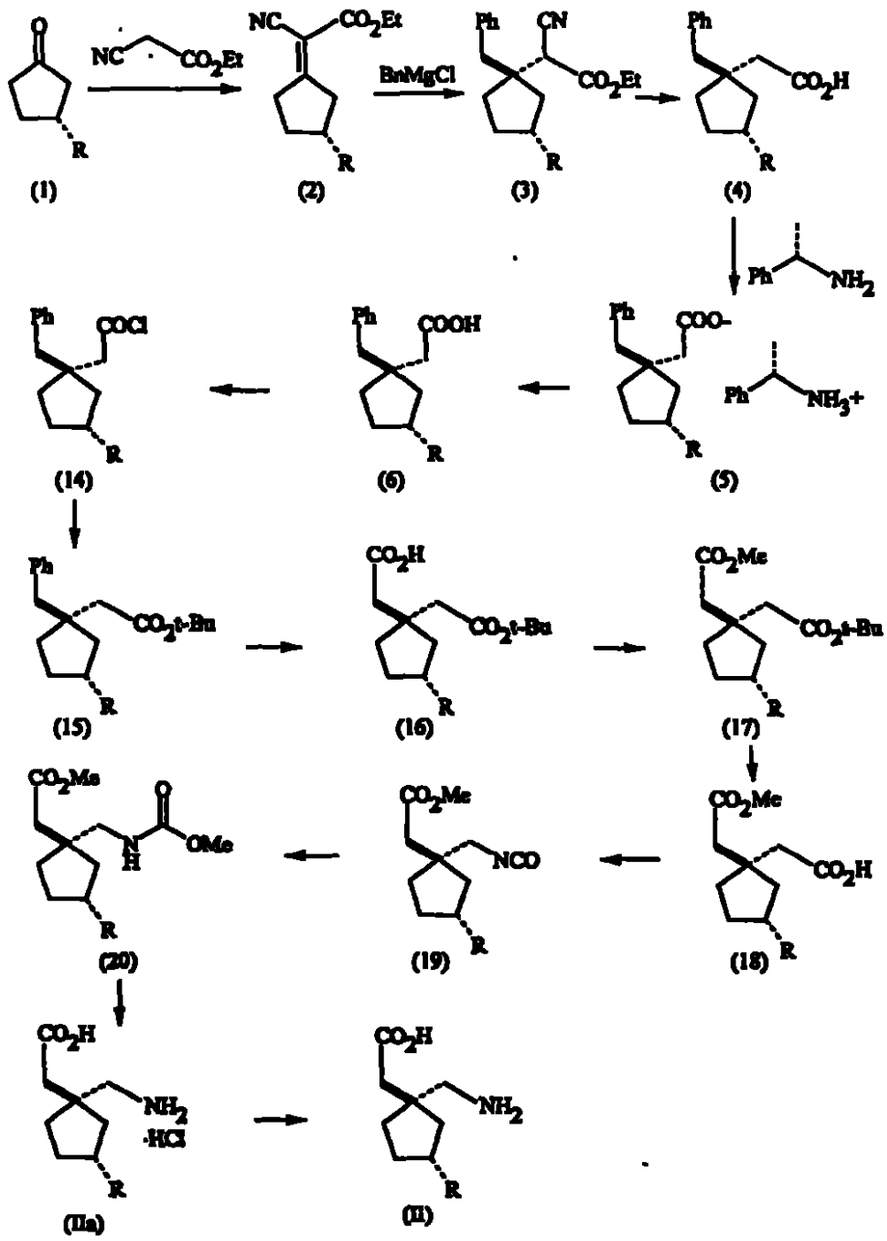
k) adding the product of Step j) to a mixture of an amine base and a solvent to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring to produce the isocyanate of formula (19);

l) adding the product of Step k) to a solvent to which methanol was added and stirring to produce the carbamate of formula (20);

m) adding the product of Step l) to a solvent to which aqueous hydrochloric acid was added, 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:

09/09/2002 12:09:15



Preferred is a process for the preparation of a compound of Formula II wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (I) in a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to

559 553

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 (2);

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 product of formula (3);

c) adding the product 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 acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-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 (5) as the (S)-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 (6);

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 (14);

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

6680211 20050105

triethylamine was added, 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 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 (16);

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 (17);

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 (18);

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 (19);

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 (20);

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 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.

More preferred is a process for the preparation of a compound of Formula II wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) in toluene to which acetic acid and ammonium acetate were added, and heating the mixture at reflux 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 -20°C to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product 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 product of formula (4);

d) contacting the product 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) 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) and dichloromethane to which a catalytic amount of N,N-dimethylformamide (DMF) was added, and stirring to produce the acid chloride of formula (14);

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 (15);

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 (16);

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 (17);

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 (18);

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 (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 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M was added, and stirring to produce a compound of Formula IIa;

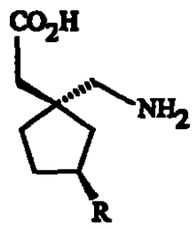
n) converting the product of Step m) to a compound of Formula II, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

Also preferred is a process for the preparation of a compound of Formula II, 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, 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, characterized in that the intermediate product (14) formed is further reacted, without isolation, with *tert*-butyl alcohol, and the intermediate product (19) formed is further reacted, without isolation, with methanol.

Further, the invention provides a process for the preparation of a compound of Formula III



III

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture 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 to produce the addition product of formula (23);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (24);

d) contacting the product of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (25) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26);

f) adding the product of Step e) to a mixture of iodomethane in a solvent to which 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) was added, and stirring to produce the ester of formula (27);

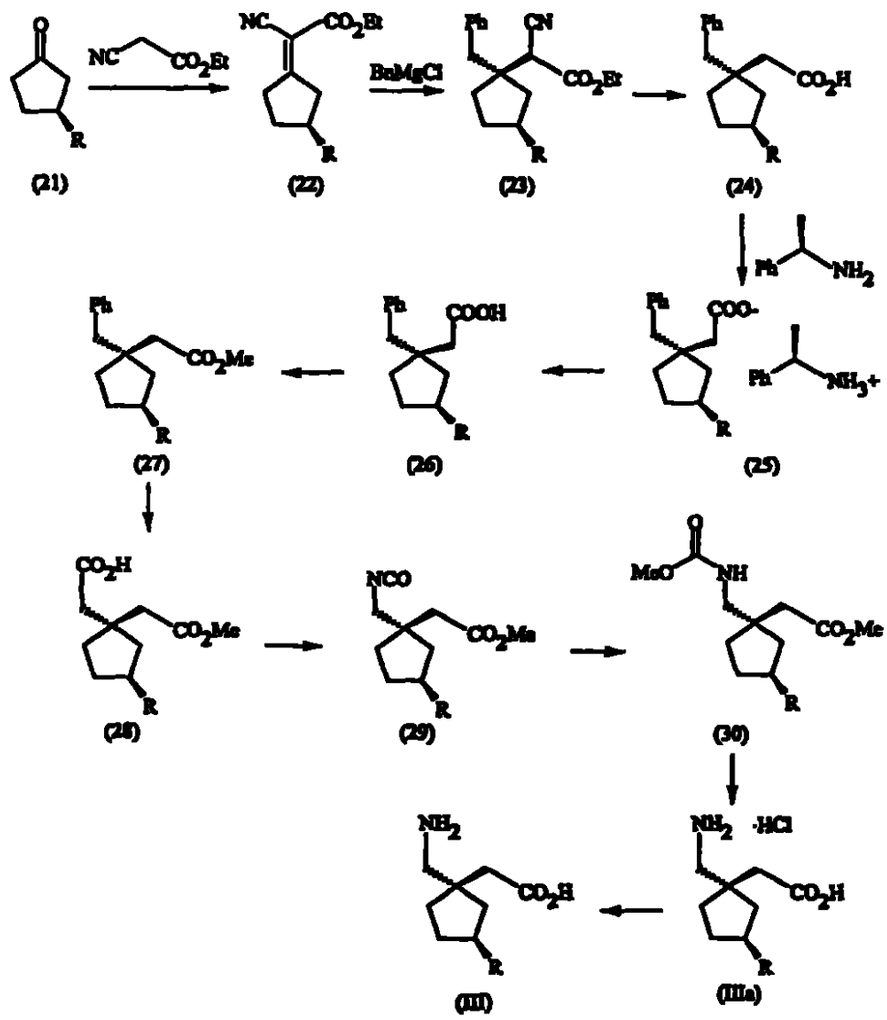
g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (28);

h) adding the product of Step g) to a mixture of an amine base and a solvent to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring to produce the isocyanate of formula (29);

i) adding the product of Step h) to a solvent to which methanol was added and stirring to produce the carbamate of formula (30);

j) adding the product of Step i) to a solvent to which aqueous hydrochloric acid 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:



Preferred is a process for the preparation of a compound of Formula III wherein R is C_1-C_{10} alkyl and C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

565
559

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 product of formula (23);

c) adding the product 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 acid of formula (24);

d) contacting the product 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 (25) 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);

PCT/US2005/041599 WO 2006/057991

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 and 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 product of formula (23);

c) adding the product 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 product of formula (24);

d) contacting the product 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) 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);

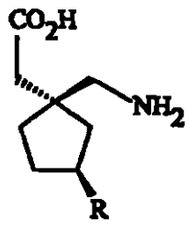
i) adding the product of Step h) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (30);

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, 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 and 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 to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture 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 to produce the addition product of formula (23);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (24);

d) contacting the product of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (25) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26);

f) adding the product of Step e) to a mixture of an amine base and a solvent to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring to produce the isocyanate of formula (31);

g) adding the product of Step f) to a solvent to which methanol was added and stirring to produce the carbamate of formula (32);

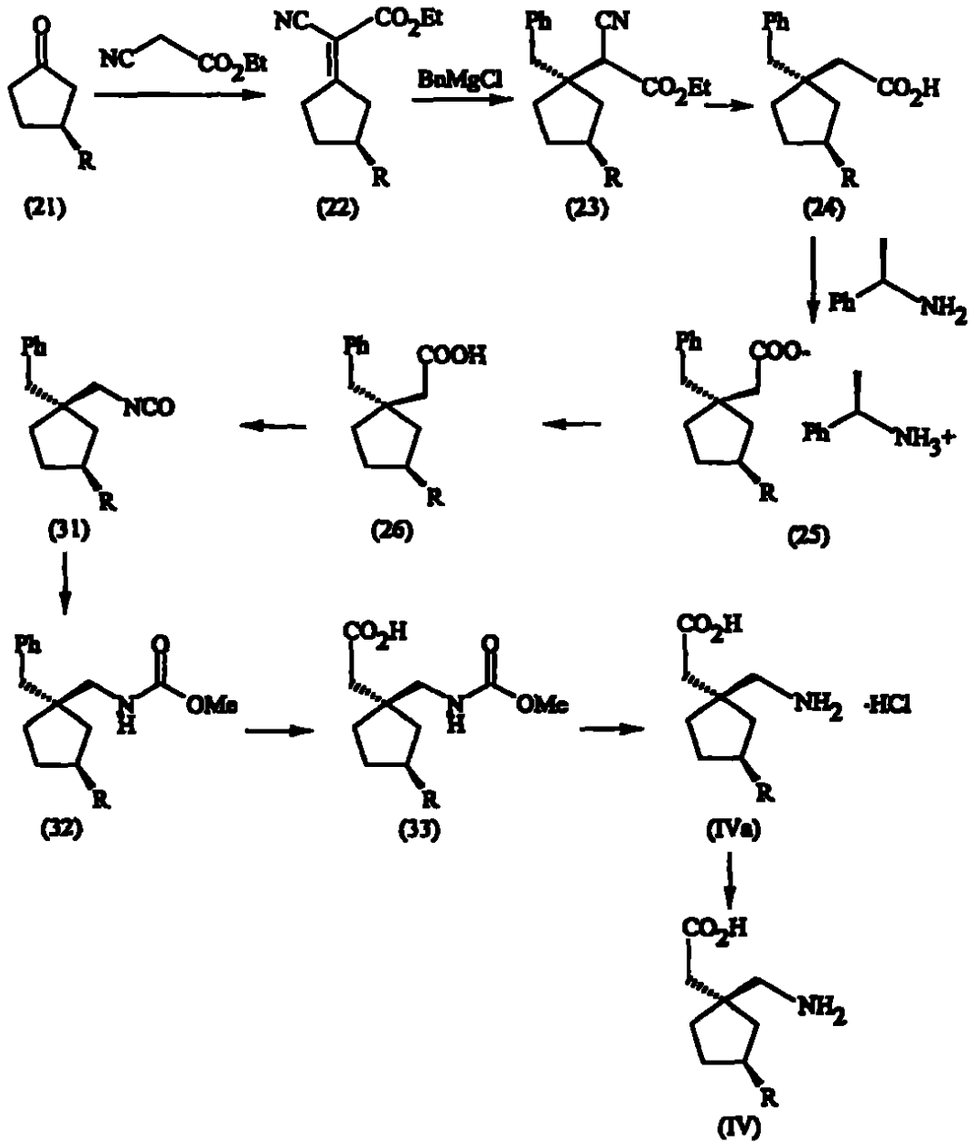
h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (33);

i) adding the product of Step h) to a solvent to which aqueous hydrochloric acid was added, and stirring to produce a compound of Formula IVa;

60155709 - 120899

569
563

k) 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:



Preferred is a process for the preparation of a compound of Formula IV wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 product of formula (23);

c) adding the product 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 acid of formula (24);

d) contacting the product 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 (25) 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;

k) 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 and 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 product of formula (23);

c) adding the product 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 product of formula (24);

d) contacting the product 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) 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);

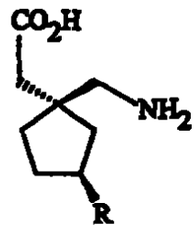
h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (33);

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, 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 and 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 to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric

catalyst were added, and stirring the mixture 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 to produce the addition product of formula (23);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (24);

d) contacting the product of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed from a solvent to produce the enriched diastereomer of formula (25) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26);

f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e) and a solvent to which 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 a solvent to which an amine base 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 solvent to which methanol and (trimethylsilyl)diazomethane were added, 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);

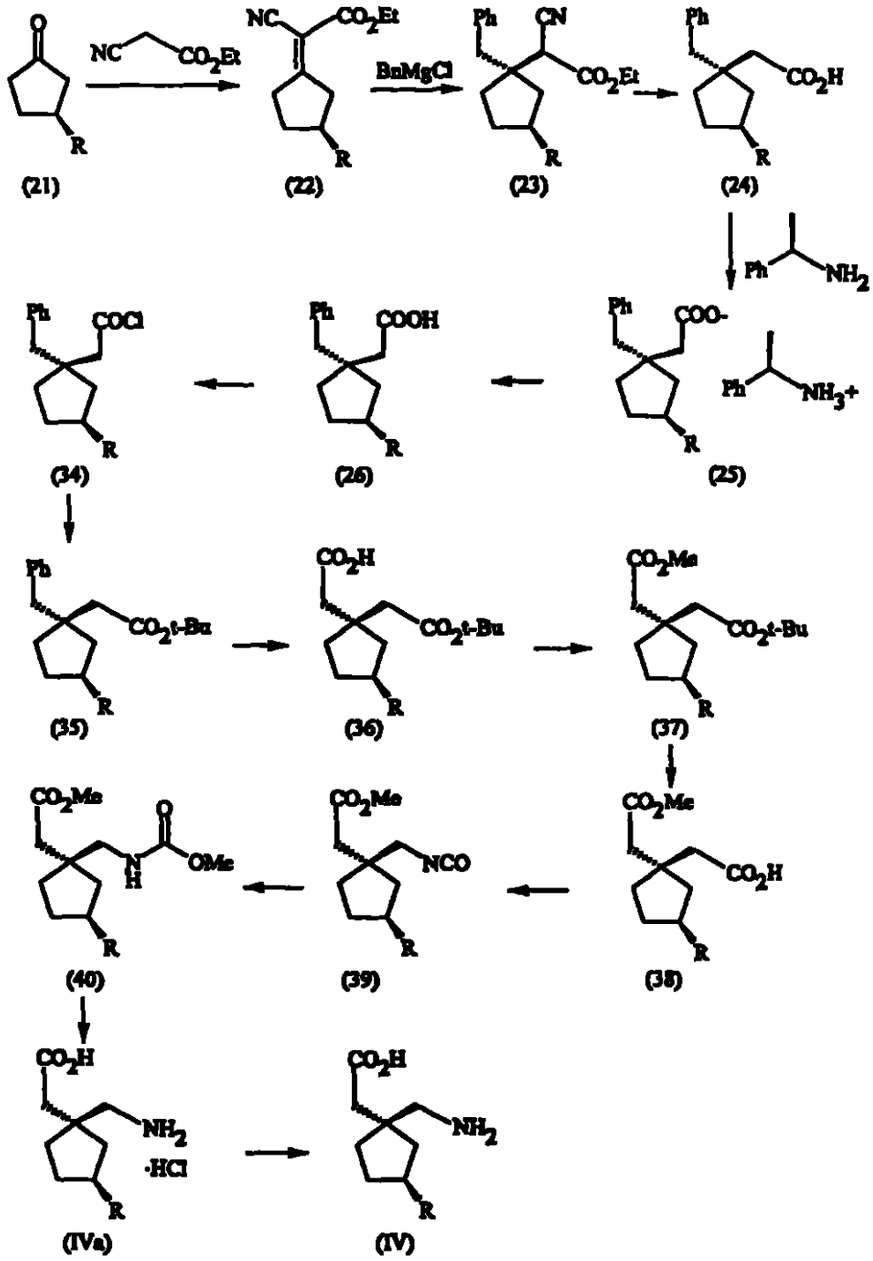
k) adding the product of Step j) to a mixture of an amine base and a solvent to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring to produce the isocyanate of formula (39);

l) adding the product of Step k) to a solvent to which methanol was added and stirring to produce the carbamate of formula (40);

m) adding the product of Step l) to a solvent to which hydrochloric acid 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:

99802T 20999509



Preferred is a process for the preparation of a compound of Formula IV wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 product of formula (23);

c) adding the product 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 acid of formula (24);

d) contacting the product 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 (25) 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;

09851-2009PCT

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 and 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 product of formula (23);

c) adding the product 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 product of formula (24);

d) contacting the product 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) 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;

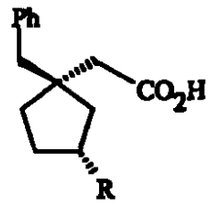
n) converting the product of Step m) to a compound of Formula IV, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means.

Also preferred is a process for the preparation of a compound of Formula IV, 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, 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, characterized in that the intermediate product (34) formed is further reacted, without isolation, with *tert*-butyl alcohol and the intermediate product (39) formed is further reacted, without isolation, with methanol.

Further, the invention provides a process for the preparation of a compound of formula (6)



(6)

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

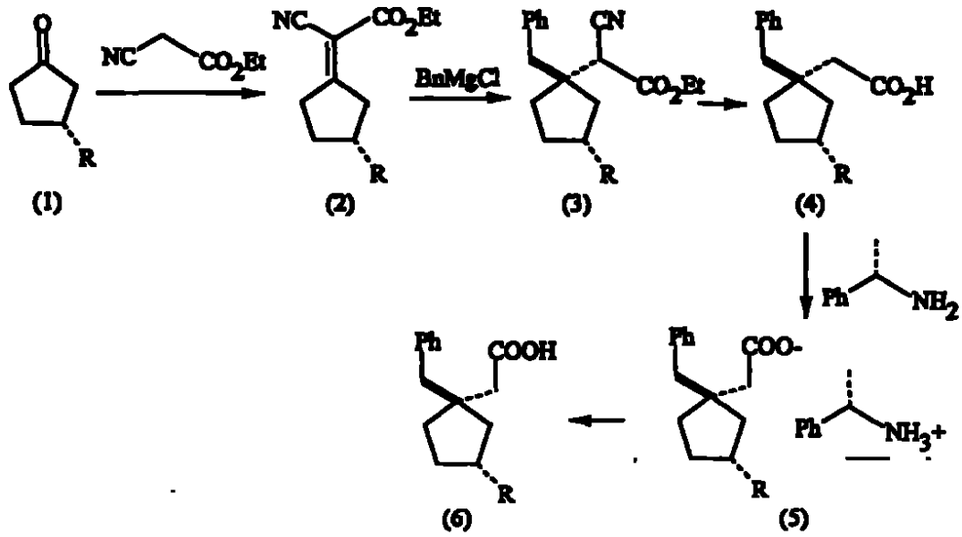
a) adding ethyl cyanoacetate to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1) in a solvent to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture to produce the alkene of formula (2);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed from a solvent to produce the enriched diastereomer of formula (5) as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6):



Preferred is a process for the preparation of a compound of formula (6) wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) 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 (2);

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 product of formula (3);

c) adding the product 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 acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-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 (5) as the (S)-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 (6).

More preferred is a process for the preparation of a compound of formula (6) wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) in toluene to which acetic acid and ammonium acetate were added, and heating the mixture at reflux to produce the alkene of formula (2);

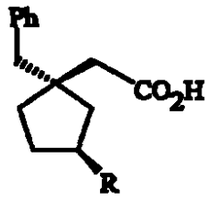
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to -20°C to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product 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 product of formula (4);

d) contacting the product 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) 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 and C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

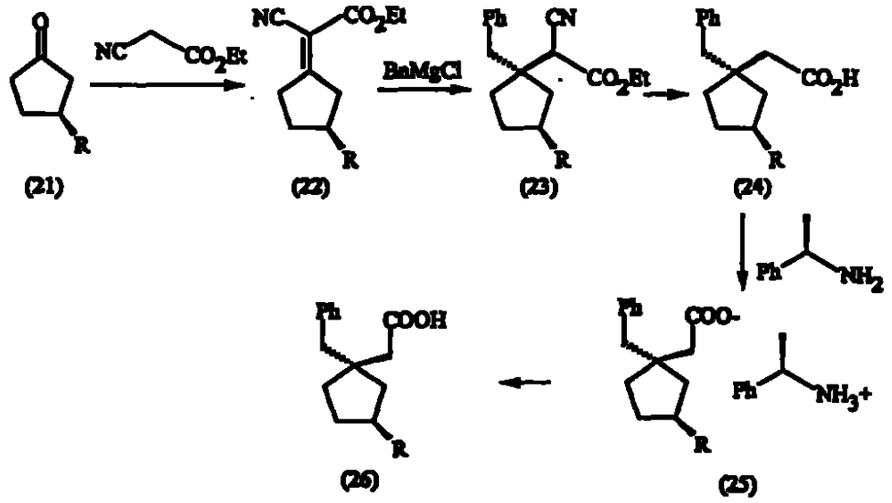
a) adding ethyl cyanoacetate to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21) in a solvent to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture to produce the alkene of formula (22);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent to produce the addition product of formula (23);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base dissolved in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (24);

d) contacting the product of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed from a solvent to produce the enriched diastereomer of formula (25) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26):



Preferred is a process for the preparation of a compound of formula (26) wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 product of formula (23);

c) adding the product 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 acid of formula (24);

d) contacting the product 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 (25) 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).

More preferred is a process for the preparation of a compound of formula (26) wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 product of formula (23);

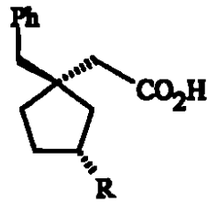
c) adding the product of Step b) above to a mixture of potassium hydroxide in ethylene glycol, and heating the mixture at 100°C to 200°C to produce the hydrolysis product of formula (24);

d) contacting the product 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) 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).

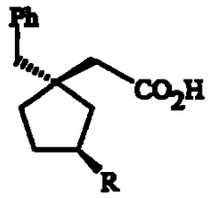
Further, the invention provides a key intermediate of formula (6)



(6)

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Further, the invention provides a key intermediate of formula (26)



(26)

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Further, the invention provides a compound of Formula I, wherein R is as defined above, prepared according to the processes described above.

Further, the invention provides a compound of Formula II, wherein R is as defined above, prepared according to the processes described above.

Further, the invention provides a compound of Formula III, wherein R is as defined above, prepared according to the processes described above.

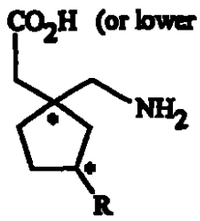
Further, the invention provides a compound of Formula IV, wherein R is as defined above, prepared according to the processes described above.

Further, the invention provides a compound of formula (6), wherein R is as defined above, prepared according to the processes described above.

Further, the invention provides a compound of formula (26), wherein R is as defined above, prepared according to the processes described above.

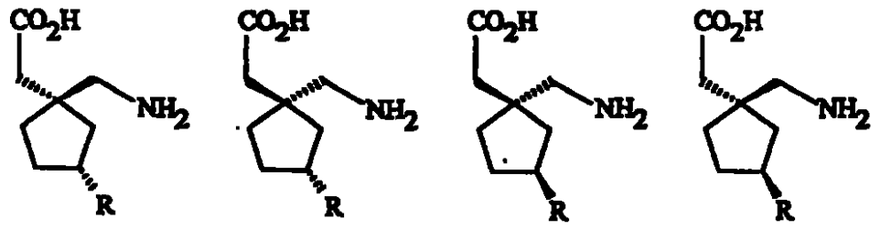
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

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



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 and 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.

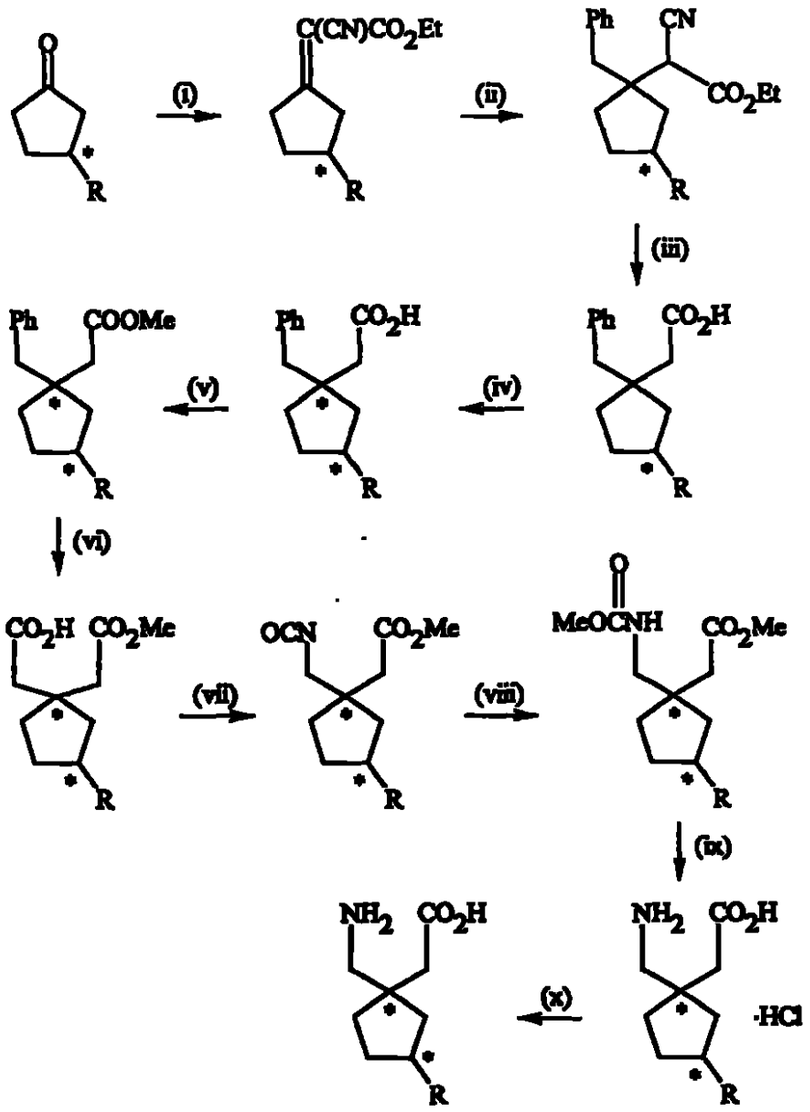
The following terms are defined as used herein.

	*	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

584
583

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);

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

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);

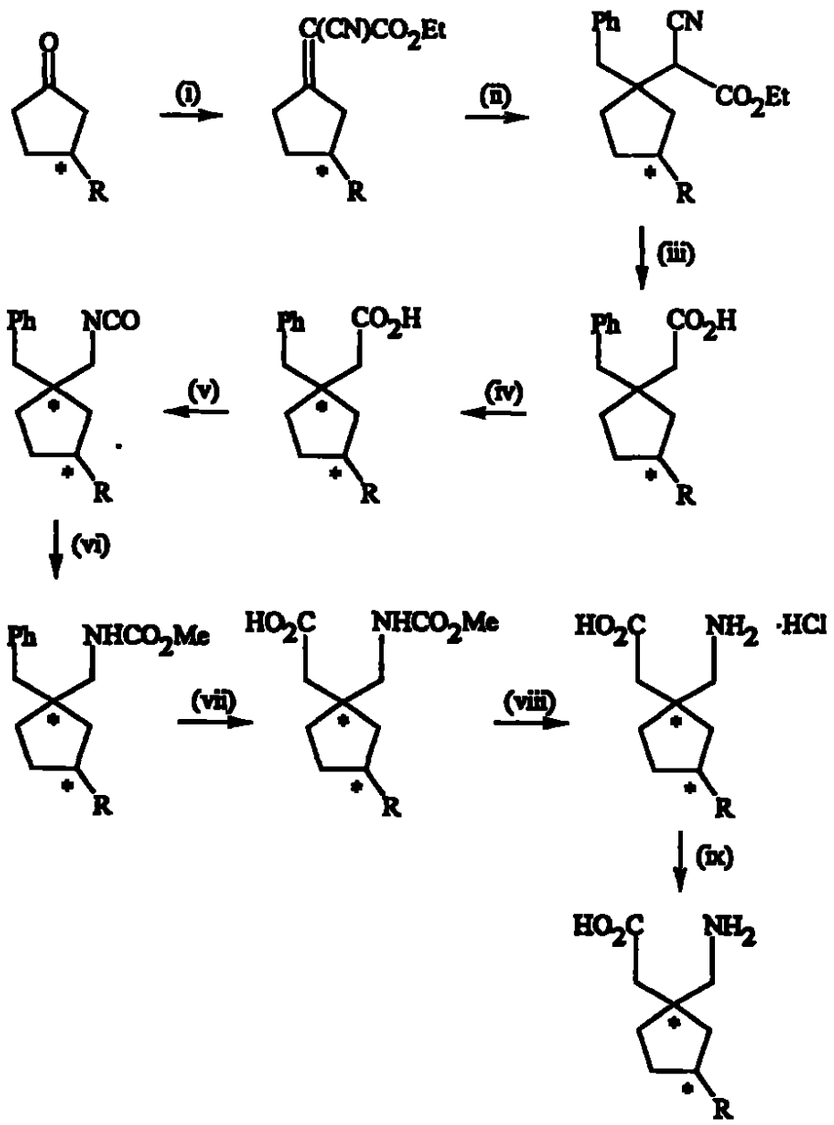
(viii) MeOH;

(ix) hydrolysis using HCl (aq);

(x) conversion to the free amino acid using, for example, H_2O and alkali hydroxide (e.g., NaOH).

5015995 12/09/99

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;

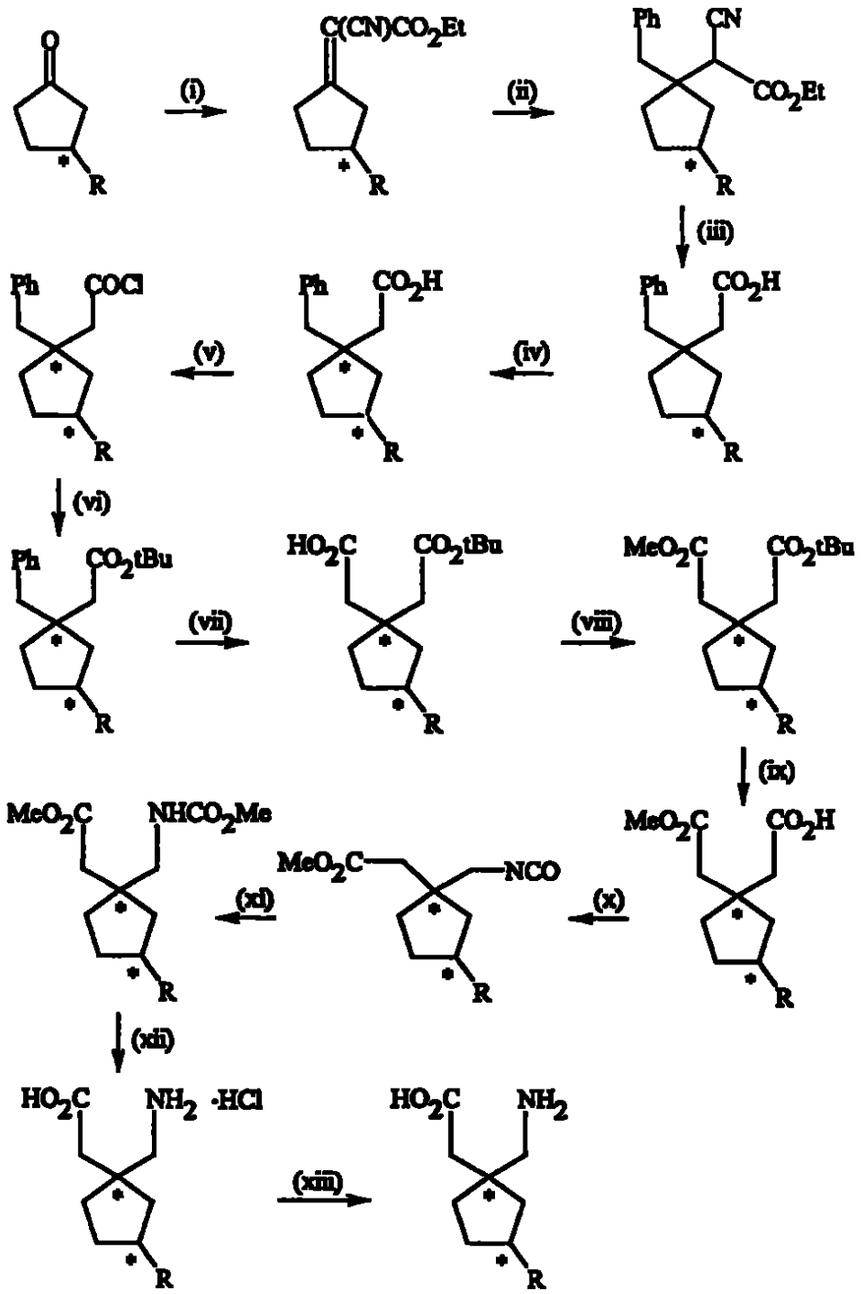
(vii) oxidation using, for example, $RuCl_3$ and $NaIO_4$;

(viii) hydrolysis using HCl (aq);

(ix) conversion to the free amino acid using, for example, H_2O and alkali hydroxide (e.g., NaOH).

6668027.2 20966705

General Route C



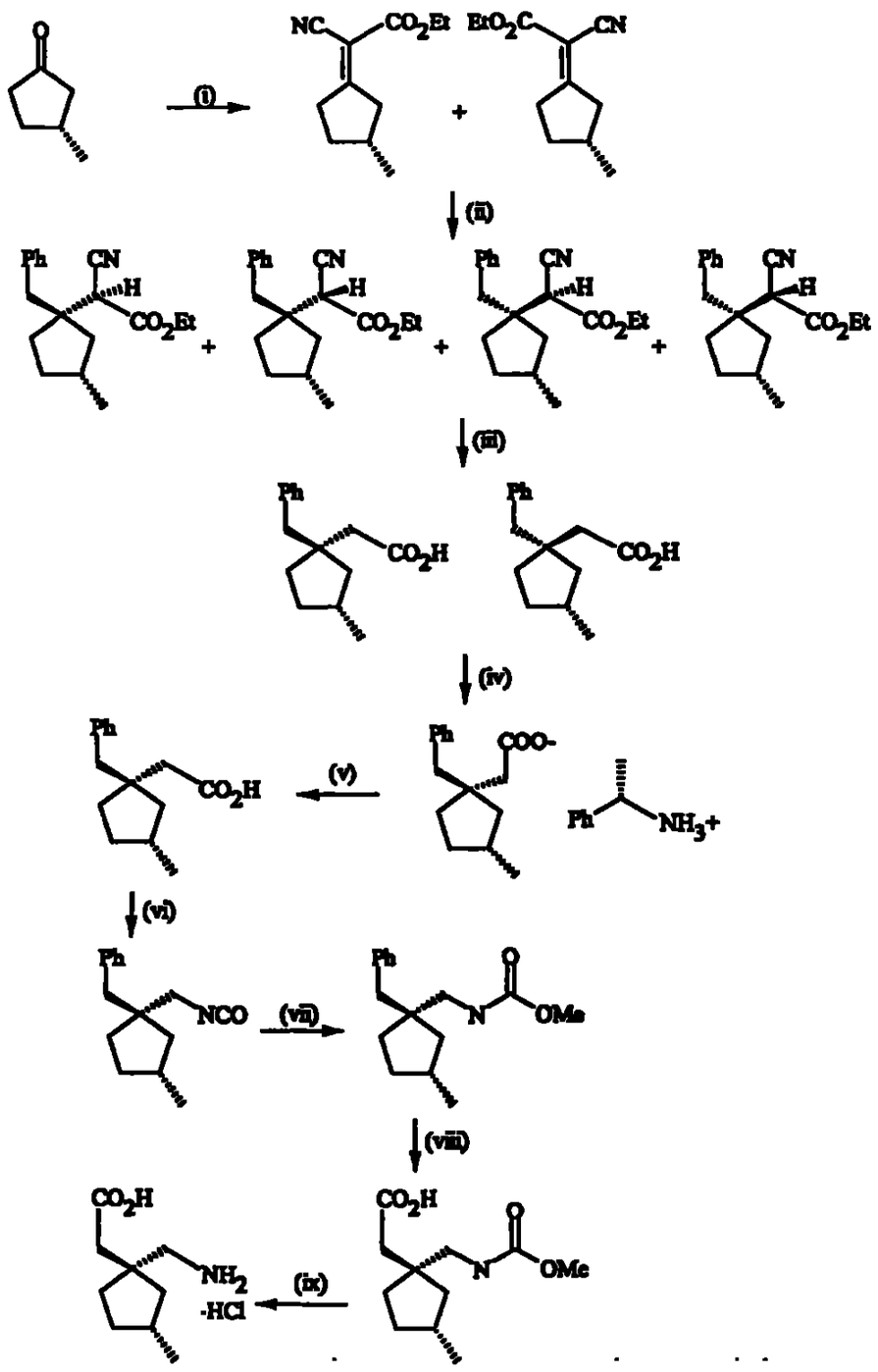
Reagents and Conditions:

(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).

WO 2005/012289 PCT/US2004/021727

595
S89

EXAMPLE 1



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

(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%).

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid and ((1R,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid

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, C*H*$_A$H$_B$CO$_2$H), 2.76 (1H, d, *J* 13.4, CH$_A$*H*$_B$CO$_2$H), 2.33 (2H, br s, C*H*$_2$Ph), 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, C*H*$_A$H$_B$CO$_2$H), 2.84 (1H, d, *J* 13.4, CH$_A$*H*$_B$CO$_2$H), 2.28 (2H, br s, C*H*$_2$Ph), 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%).

<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 ODS 3 50 mm × 4.6 mm id column, 5-50% Acetonitrile/water) Retention Time = 2.01 min, 98% purity.

((1S,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-benzene

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.

6650021 - 20050209

[(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).

((1S,3R)-1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid hydrochloride

[(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;

6688021 20050505

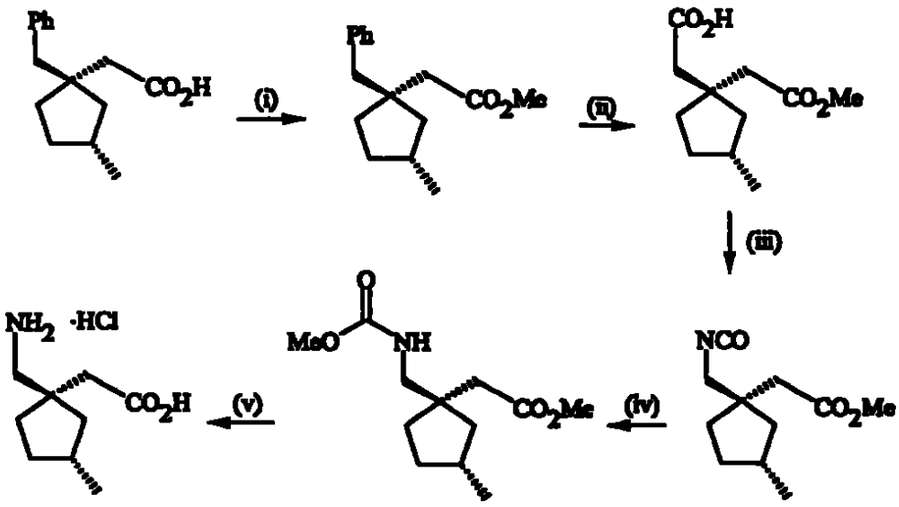
IR thin film (cm^{-1}) 1710 (C=O);

^{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), 2.04 (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.

((1S,3R)-1-Benzyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester

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)-

602
S96

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, C*H*$_A$H$_B$CO$_2$Me), 2.72 (1H, d, *J* 13.4, CH$_A$*H*$_B$CO$_2$Me), 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).

6688021 - 20596705

((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%).

0088027 - 2056905

((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

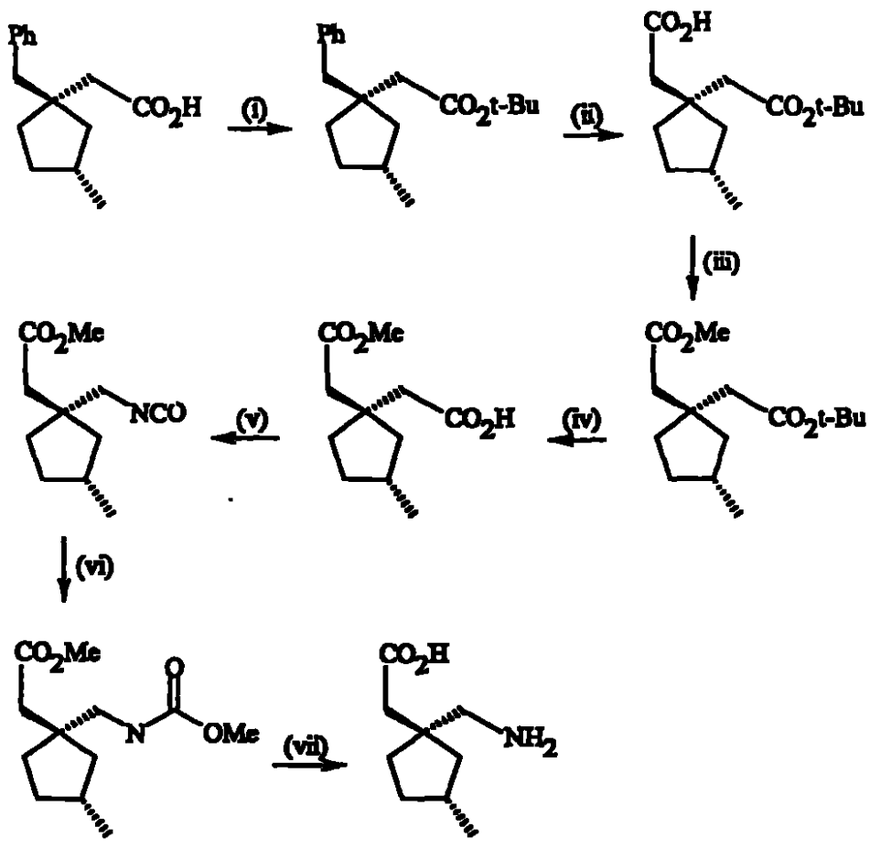
[(1R,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester (2.60 g, 37 mmol) was refluxed in a mixture of 1,4-dioxane (15 mL) and 6N Hydrochloric acid (30 mL) for 16 hours. The mixture was allowed to cool, diluted with water (80 mL), and washed with dichloromethane (2 × 200 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_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 (1H, m), 1.04 (1H, m), 0.96 (3H, d, *J* 6.8, Me).

6680217 20969109

EXAMPLE 3



(i) a) oxalyl chloride, DMF, CH_2Cl_2; b) *t*-BuOH, $(i\text{-Pr})_2$Net, 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 preasure, 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

5015950 2 120899

(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 x 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).

<u>((1S,3R)-1-Isocyanatomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-acetic acid methyl ester</u>

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).

<u>[(1S,3R)-1-(Methoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-cyclopentyl]-acetic acid methyl ester</u>

((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, C*H*$_A$H$_B$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, C*H*$_A$H$_B$CO$_2$), 2.33 (1H, d, *J* 13.9, CH$_A$*H*$_B$CO$_2$), 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 preasure, 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);

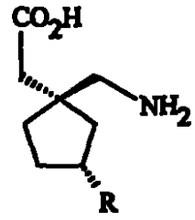
^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 2.96 (1H, d, *J* 12.8, C*H*$_A$H$_B$NH$_2$), 2.90 (1H, d, *J* 12.8, CH$_A$*H*$_B$NH$_2$), 2.40 (2H, s, C*H*$_2$COOH), 2.09-1.98 (1H, m, C*H*Me), 1.81-1.61, 1.51-1.43, 1.21-1.11(5H, m), 1.04 (1H, dd, *J* 13.2, 10.4), 0.97 (3H, d, *J* 6.35, Me);

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

LCMS (Prodigy ODS 3 50 mm × 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. $C_9H_{17}NO_2 \cdot 1HCl \cdot 0.6H_2O$ requires C, 49.5; H, 8.86; N, 6.41).

CLAIMS

1. A process for the preparation of a compound of Formula



I

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) in a solvent to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture to produce the alkene of formula (2);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5) as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6);

f) adding the product of Step e) to a mixture of iodomethane in a solvent to which 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) was added, and stirring to produce the ester of formula (7);

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 (8);

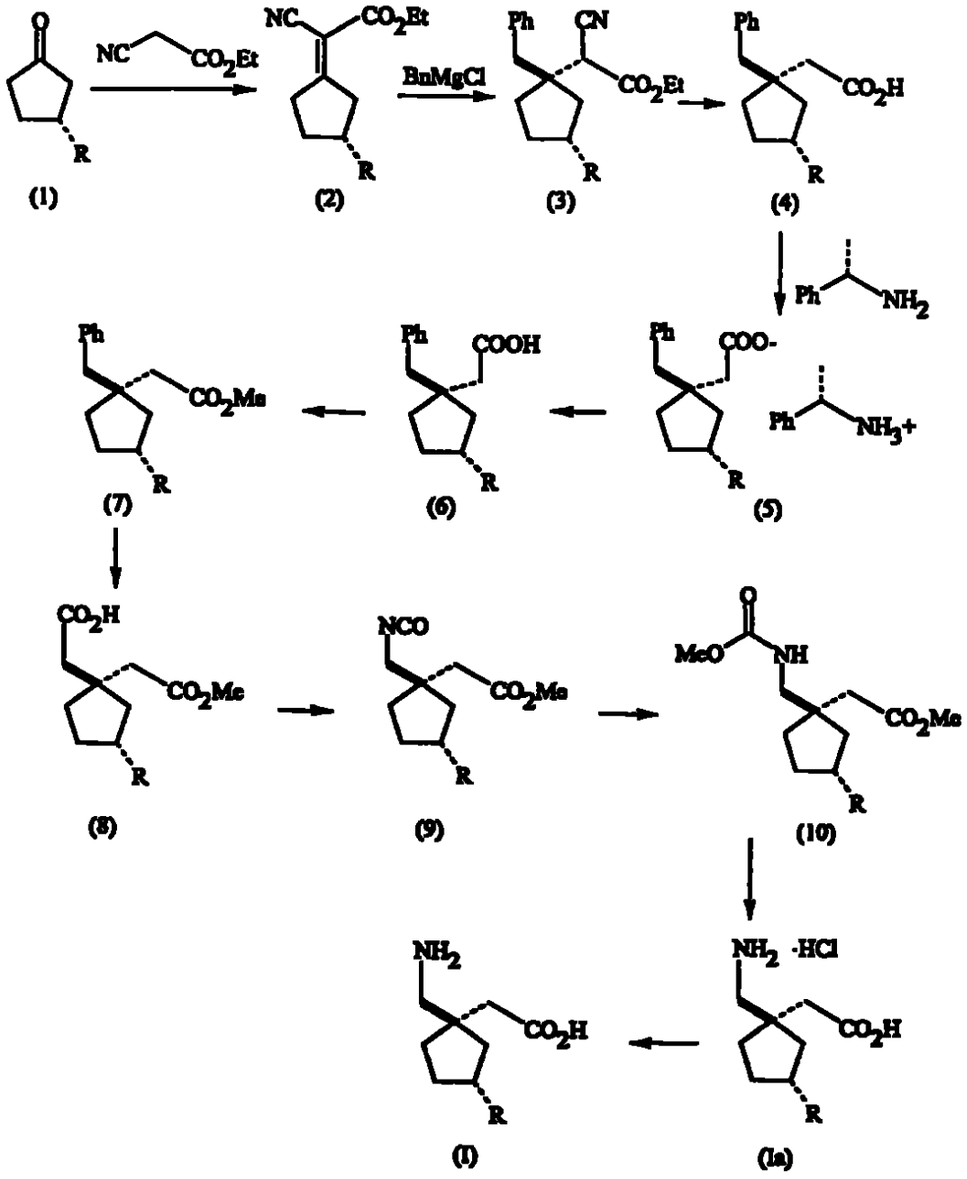
h) adding the product of Step g) to a mixture of an amine base and a solvent to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring to produce the isocyanate of formula (9);

i) adding the product of Step h) to a solvent to which methanol was added, and stirring to produce the carbamate of formula (10);

j) adding the product of Step i) to a solvent to which aqueous hydrochloric acid was added, and stirring to produce a compound of Formula Ia;

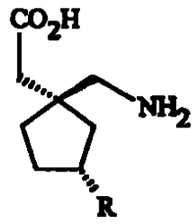
k) converting the product of Step j) to a compound of Formula I, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means:

69802AT:2059705



96027 : 20596502 : 1206896

2. A process for the preparation of a compound of Formula I



I

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) 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 (2);

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 product of formula (3);

c) adding the product 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 acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-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 (5) as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

5015995 2005027 1208999

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 (6);

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 (7);

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 (8);

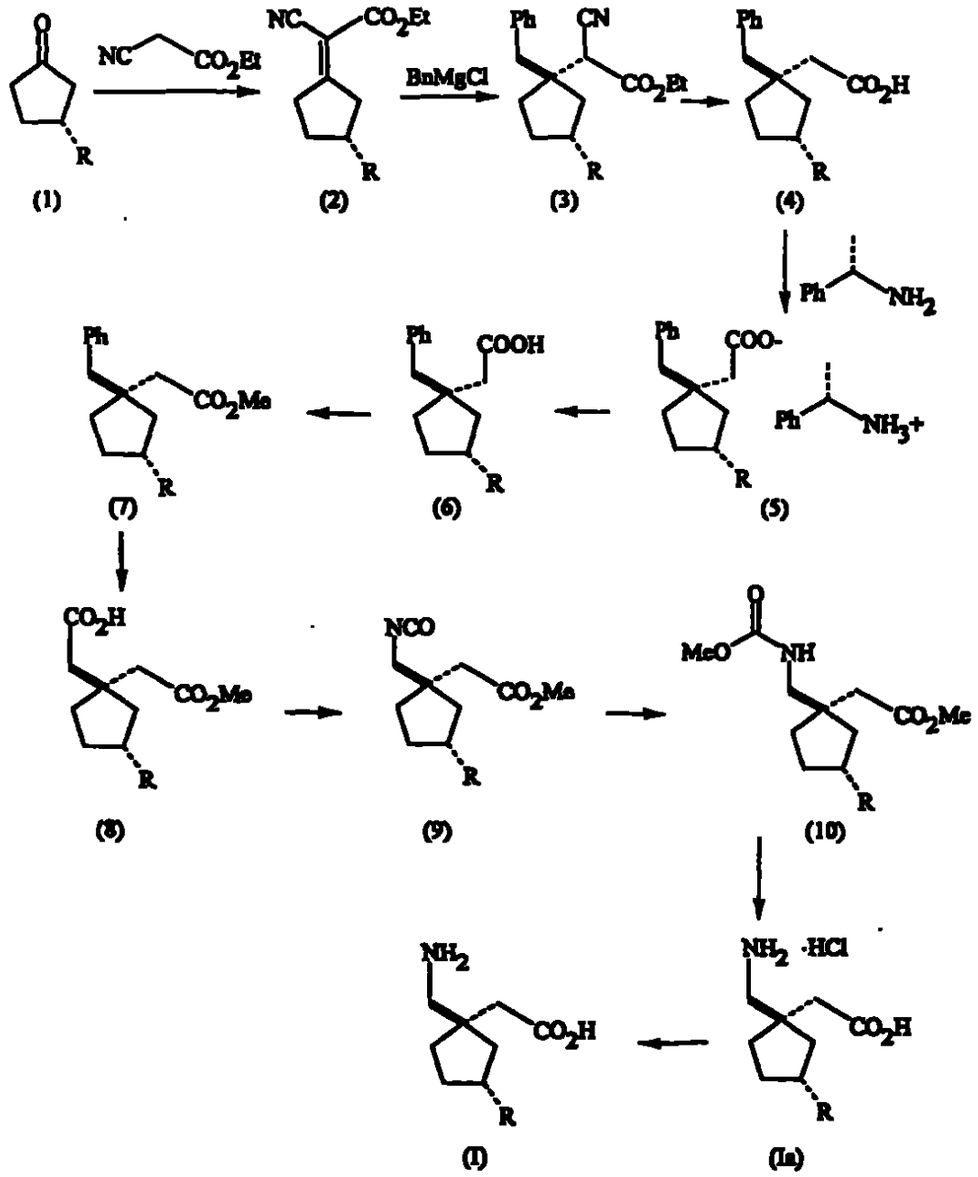
h) adding the product of Step g) to a mixture of a base selected from triethylamine or diisopropylethylamine and a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the isocyanate of formula (9);

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 (10);

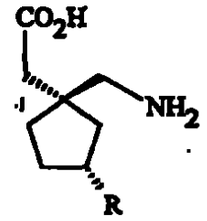
j) adding the product of Step i) to a solvent selected from water, acetic acid, or 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M was added, and stirring at a temperature from 0°C to 115°C to produce a compound of Formula Ia;

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:

2009570 2009/27 2009570



3. A process for the preparation of a compound of Formula I



I

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) in toluene to which acetic acid and ammonium acetate were added, and heating the mixture at reflux 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 -20°C to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product 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 product of formula (4);

d) contacting the product 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) 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 in dichloromethane to which 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) was added, and stirring to produce the ester of formula (7);

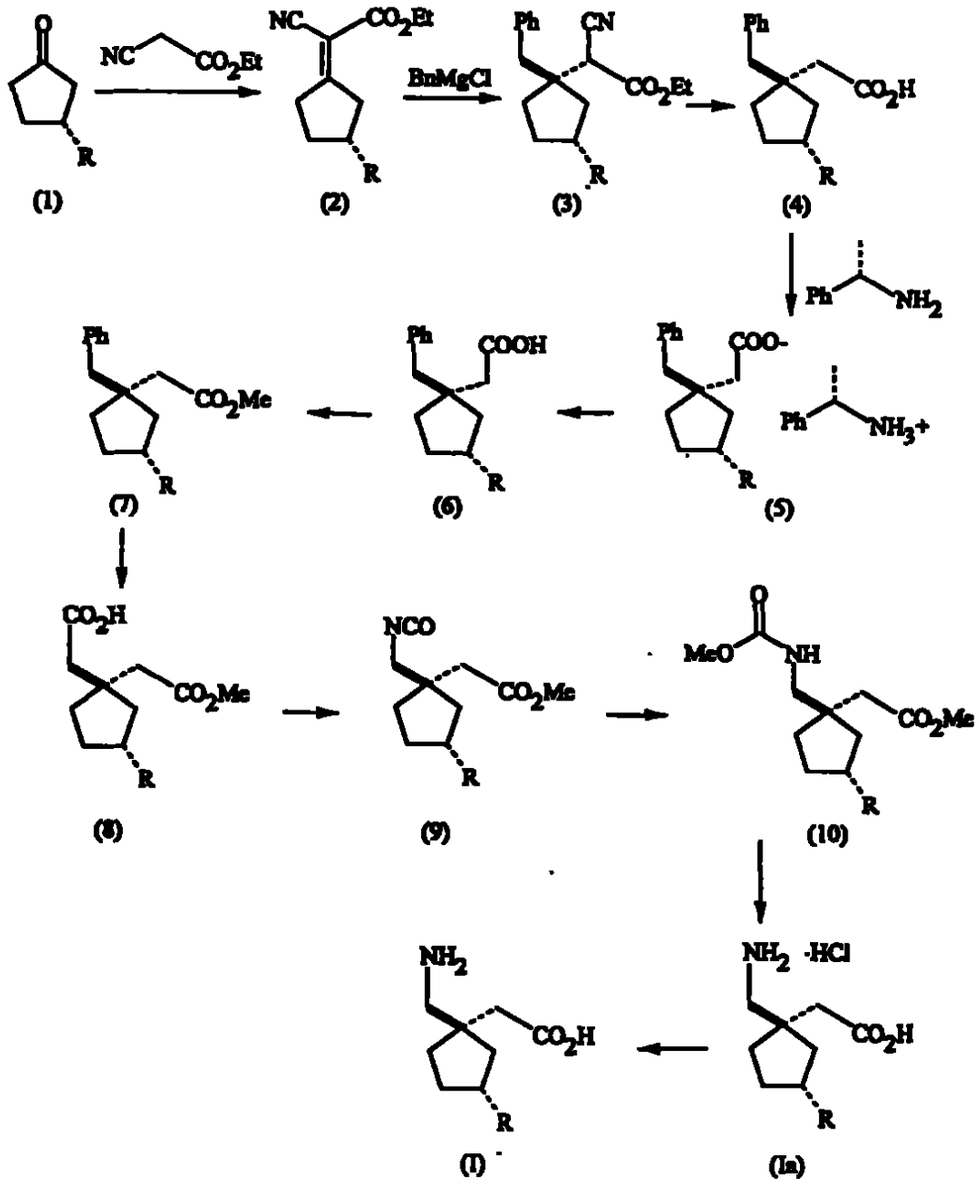
g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (8);

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 (9);

i) adding the product of Step h) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (10);

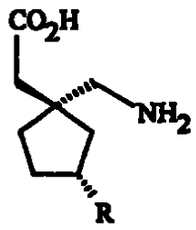
j) adding the product of Step i) to 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M was added, and stirring to produce a compound of Formula Ia;

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, characterized in that the intermediate product (9) formed is further 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 and 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 (1) in a solvent to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture to produce the alkene of formula (2);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5) as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6);

f) adding the product of Step e) to a mixture of an amine base and a solvent to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring to produce the isocyanate of formula (11);

g) adding the product of Step f) to a solvent to which methanol was added and stirring to produce the carbamate of formula (12);

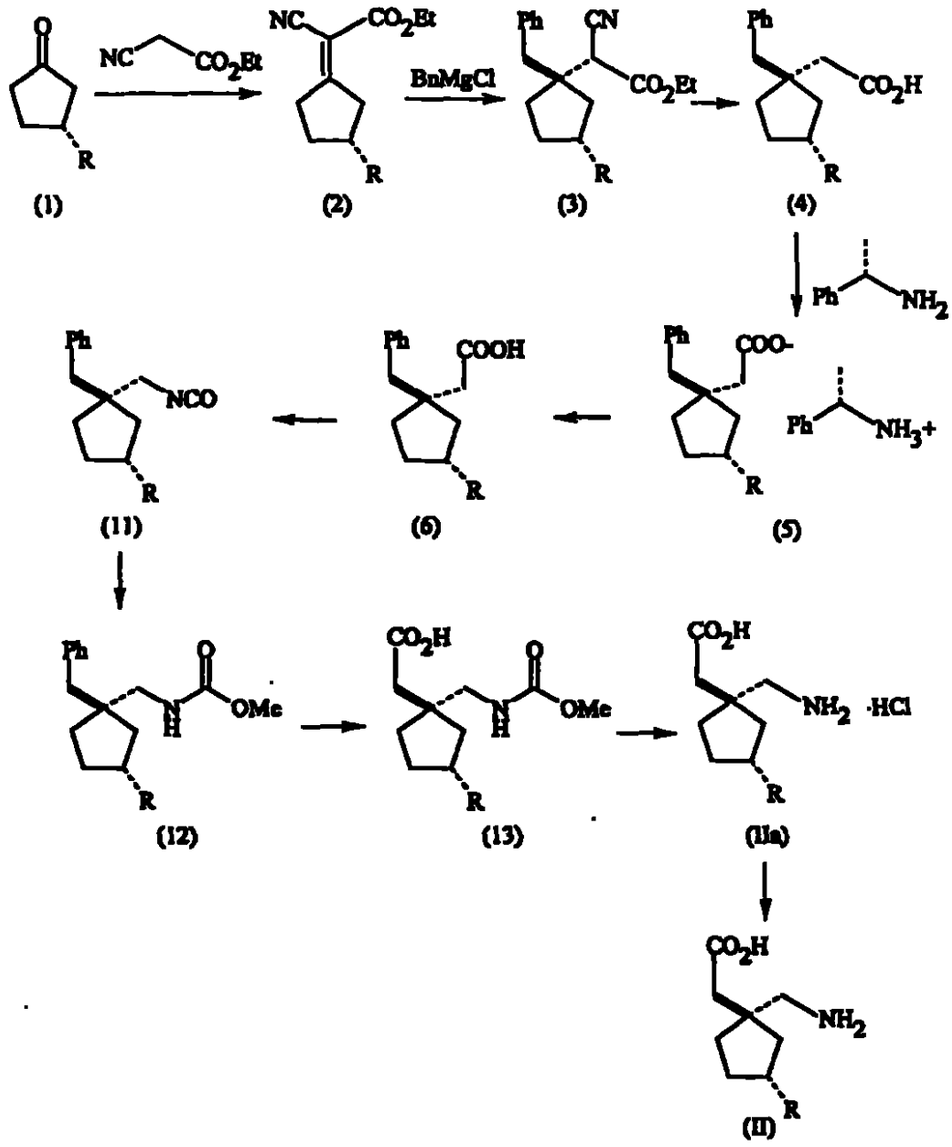
h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (13);

i) adding the product of Step h) to a solvent to which aqueous hydrochloric acid was added, and stirring to produce a compound of Formula IIa;

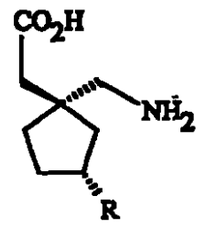
k) converting the product of Step i) to a compound of Formula II, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means:

6014 6013

6014 6013



6. A process for the preparation of a compound of Formula II



II

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) 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 (2);

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 product of formula (3);

c) adding the product 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 acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-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 (5) as the (S)-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 (6);

f) adding the product of Step e) to a mixture of a base selected from triethylamine or diisopropylethylamine and a solvent selected from

SO1596502-120809

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 (11);

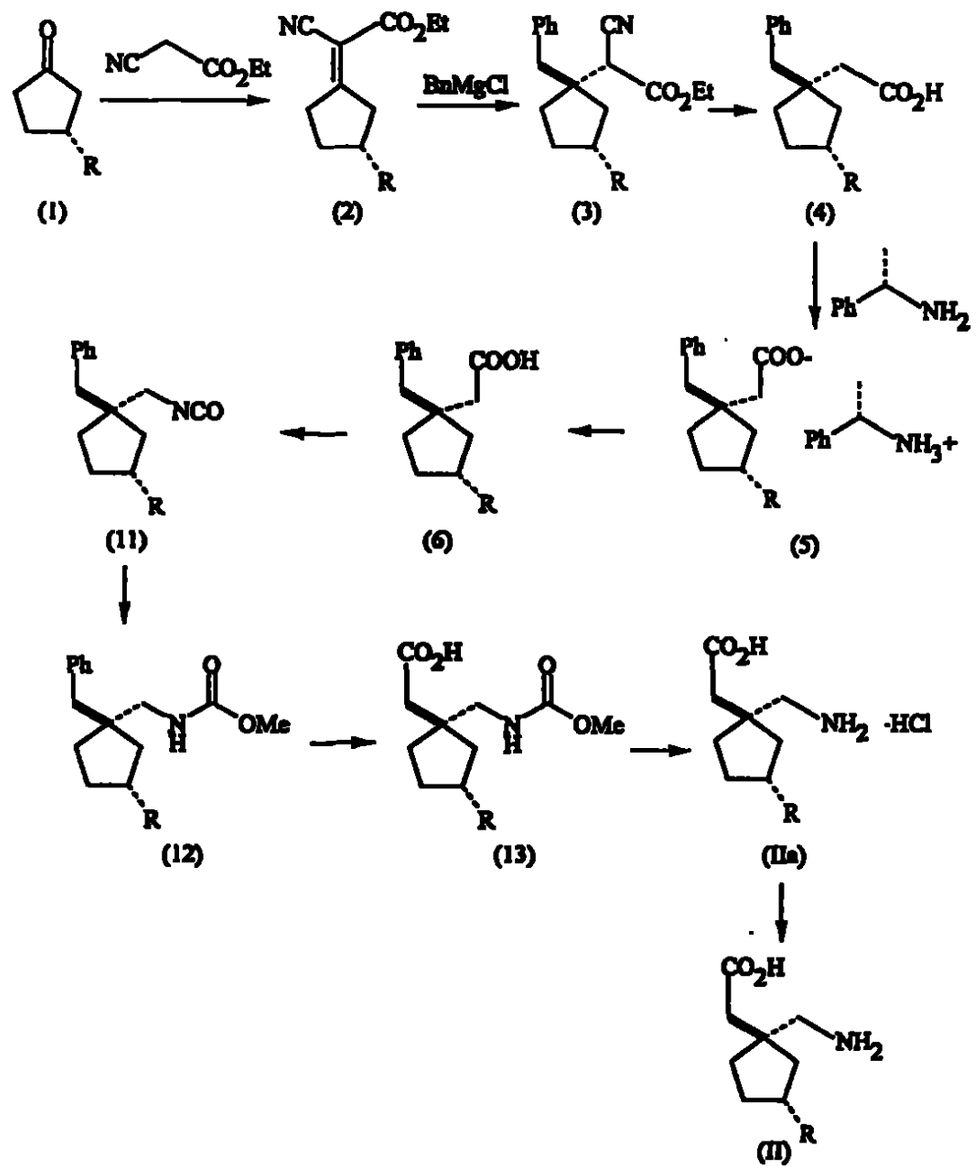
g) adding the product of Step f) to a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to which methanol was added and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the carbamate of formula (12);

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 (13);

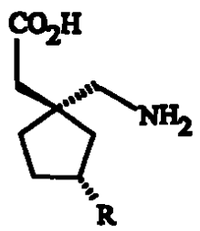
i) adding the product of Step h) to a solvent selected from water, acetic acid, or 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M was added, and stirring at a temperature from 0°C to 115°C to produce a compound of Formula IIa;

k) 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:

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



7. A process for the preparation of a compound of Formula II



II

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) in toluene to which acetic acid and ammonium acetate were added, and heating the mixture at reflux 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 -20°C to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product 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 product of formula (4);

d) contacting the product 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) 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);

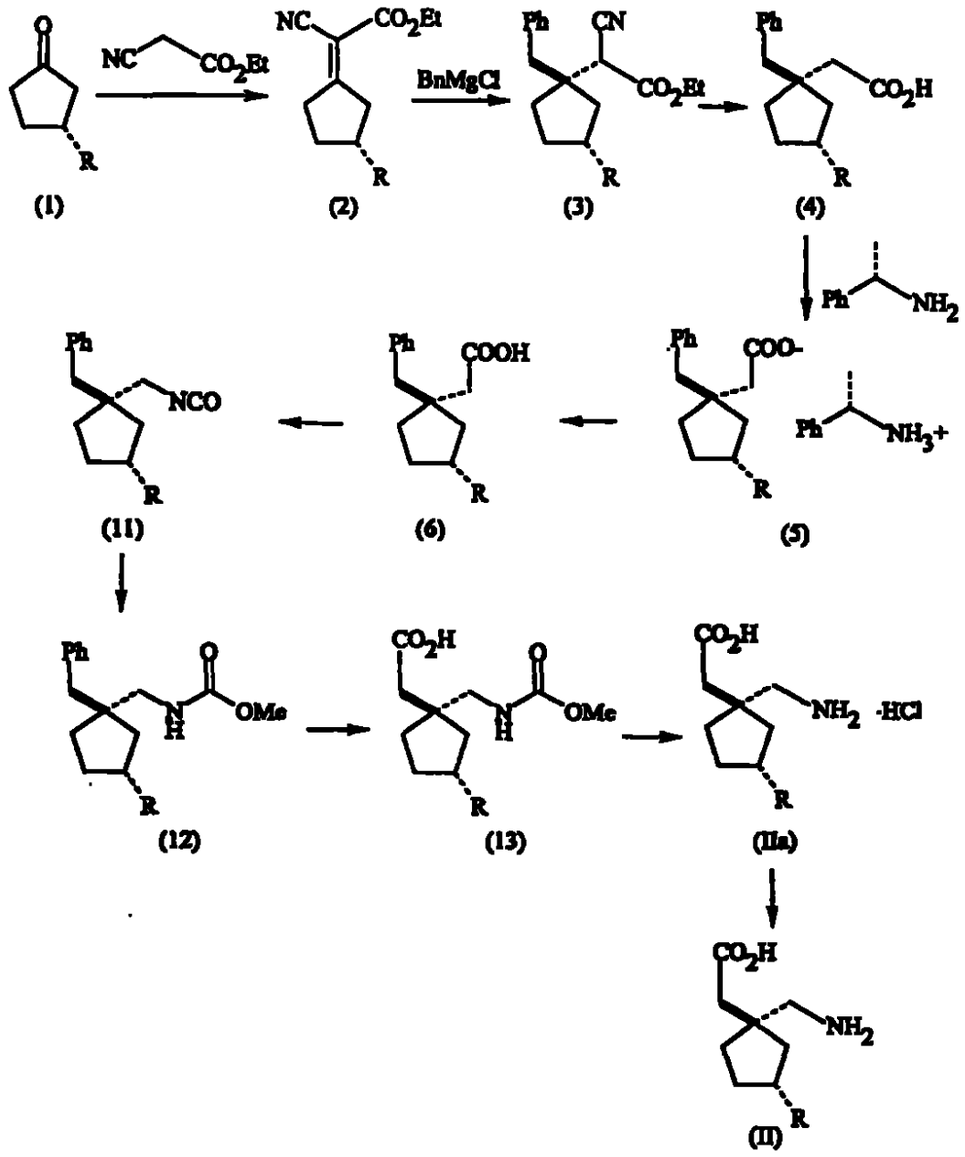
f) adding the product of Step e) to a mixture of triethylamine and toluene to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and refluxing to produce the isocyanate of formula (11);

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 and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (13);

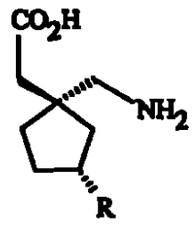
i) adding the product of Step h) to 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M was added, and stirring to produce a compound of Formula IIa;

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:



5 8. A process according to Claim 5, 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 and 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 (1) in a solvent a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture to produce the alkene of formula (2);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (5) as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6);

f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e) and a solvent to which N,N-dimethylformamide (DMF) was added, and stirring to produce the acid chloride of formula (14);

g) adding the product of Step f) to a mixture of *tert*-butyl alcohol in a solvent to which an amine base was added, and stirring to produce the ester of formula (15);

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III)

5015995021 120899

chloride were added, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (16);

i) adding the product of Step h) to a solvent to which methanol and (trimethylsilyl)diazomethane were added, 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);

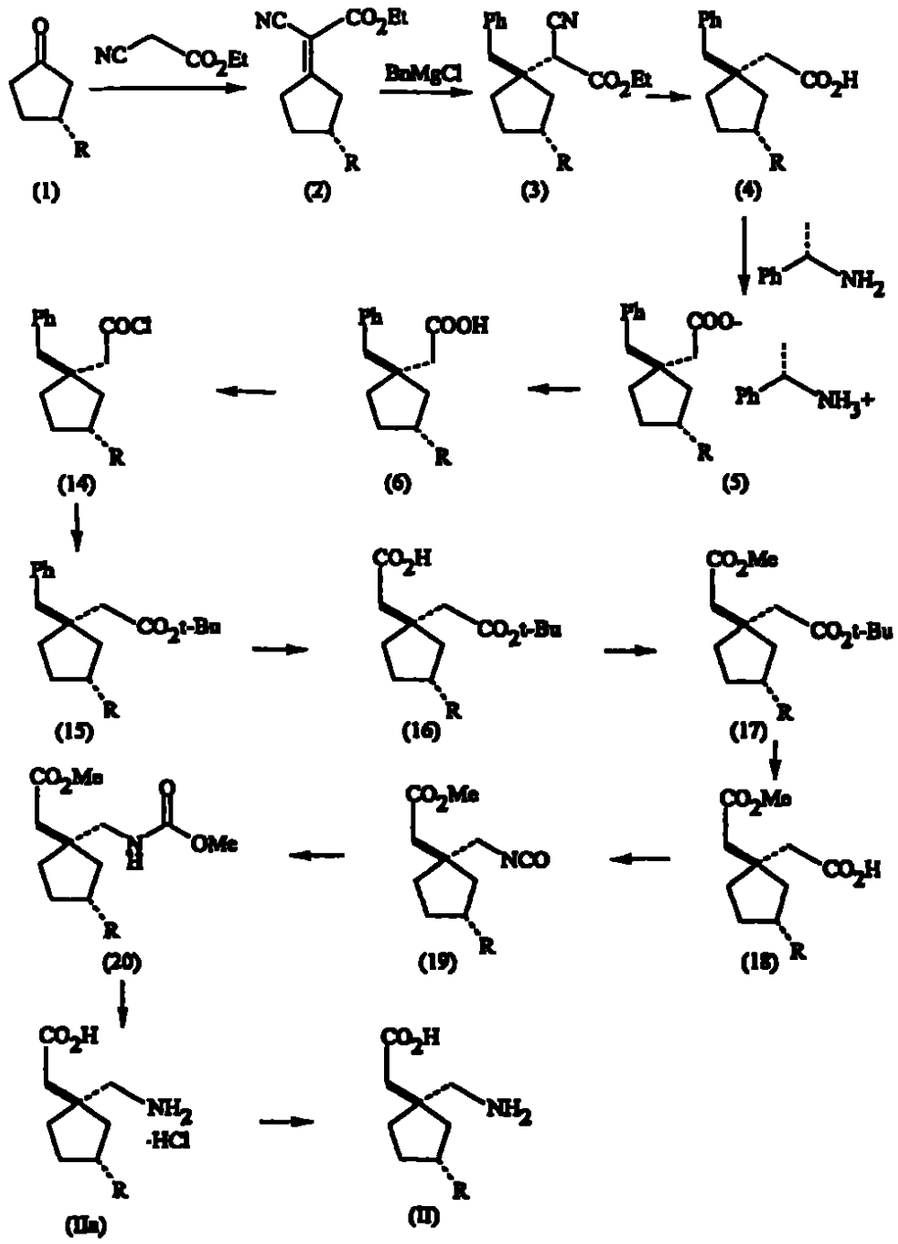
k) adding the product of Step j) to a mixture of an amine base and a solvent to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring to produce the isocyanate of formula (19);

l) adding the product of Step k) to a solvent to which methanol was added and stirring to produce the carbamate of formula (20);

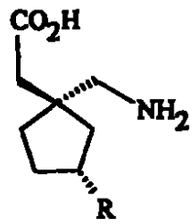
m) adding the product of Step l) to a solvent to which aqueous hydrochloric acid was added, and stirring to produce a compound of Formula IIa;

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:

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



10. A process for the preparation of a compound of Formula II



II

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) 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 (2);

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 product of formula (3);

c) adding the product 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 acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-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 (5) as the (S)-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

6668027 "20080829

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 (6);

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 (14);

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 (15);

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 (16);

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 (17);

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 (18);

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

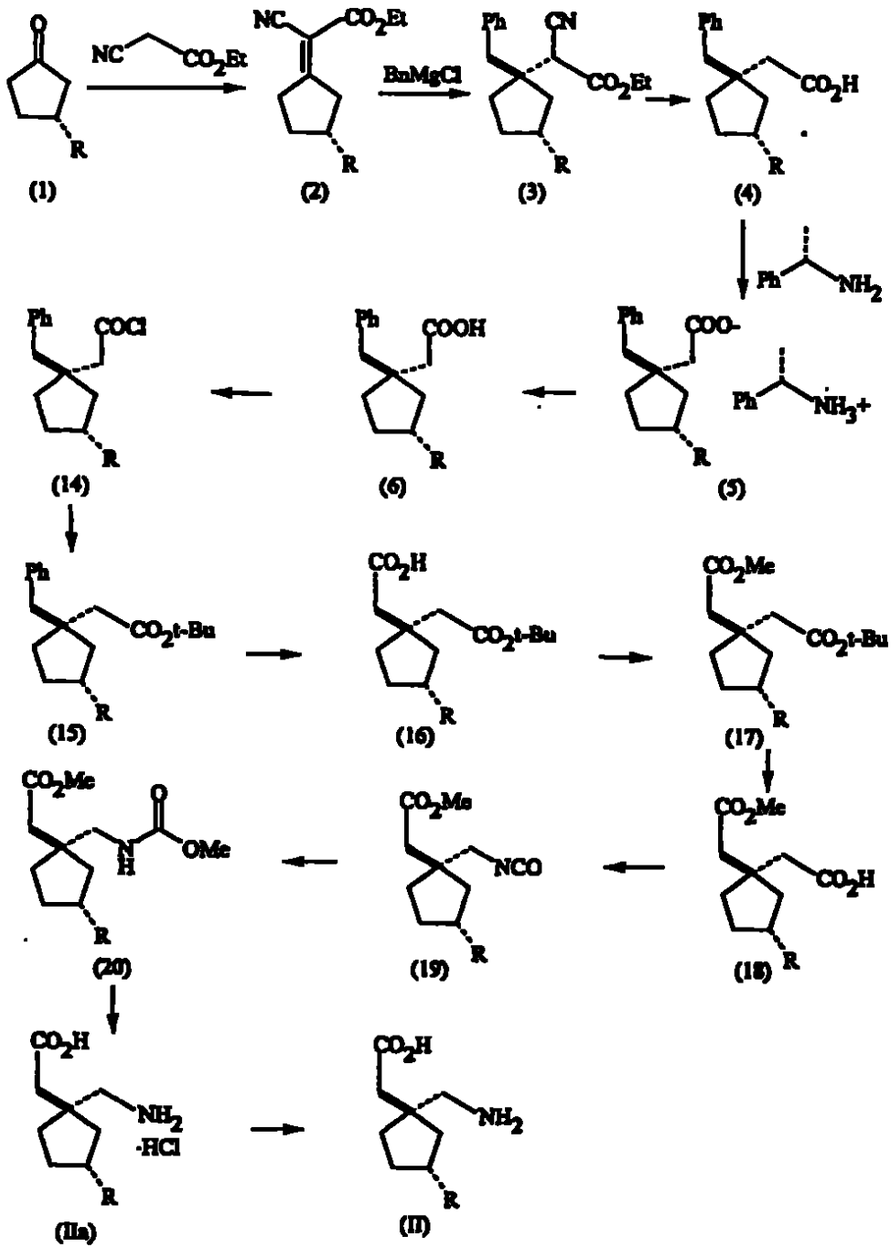
azide (DPPA) was added, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the isocyanate of formula (19);

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 (20);

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 IIa;

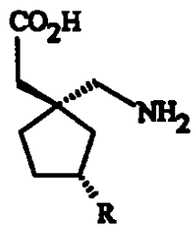
n) converting the product of Step m) to a compound of Formula II, and further converting, if desired, to a pharmaceutically acceptable salt by known means:

6601021 - 20956109



6680271 20596105

11. A process for the preparation of a compound of Formula II



II

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) in toluene to which acetic acid and ammonium acetate were added, and heating the mixture at reflux 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 -20°C to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product 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 product of formula (4);

d) contacting the product 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) 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) and dichloromethane to which a catalytic amount of N,N-dimethylformamide (DMF) was added, and stirring to produce the acid chloride of formula (14);

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 (15);

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 (16);

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 (17);

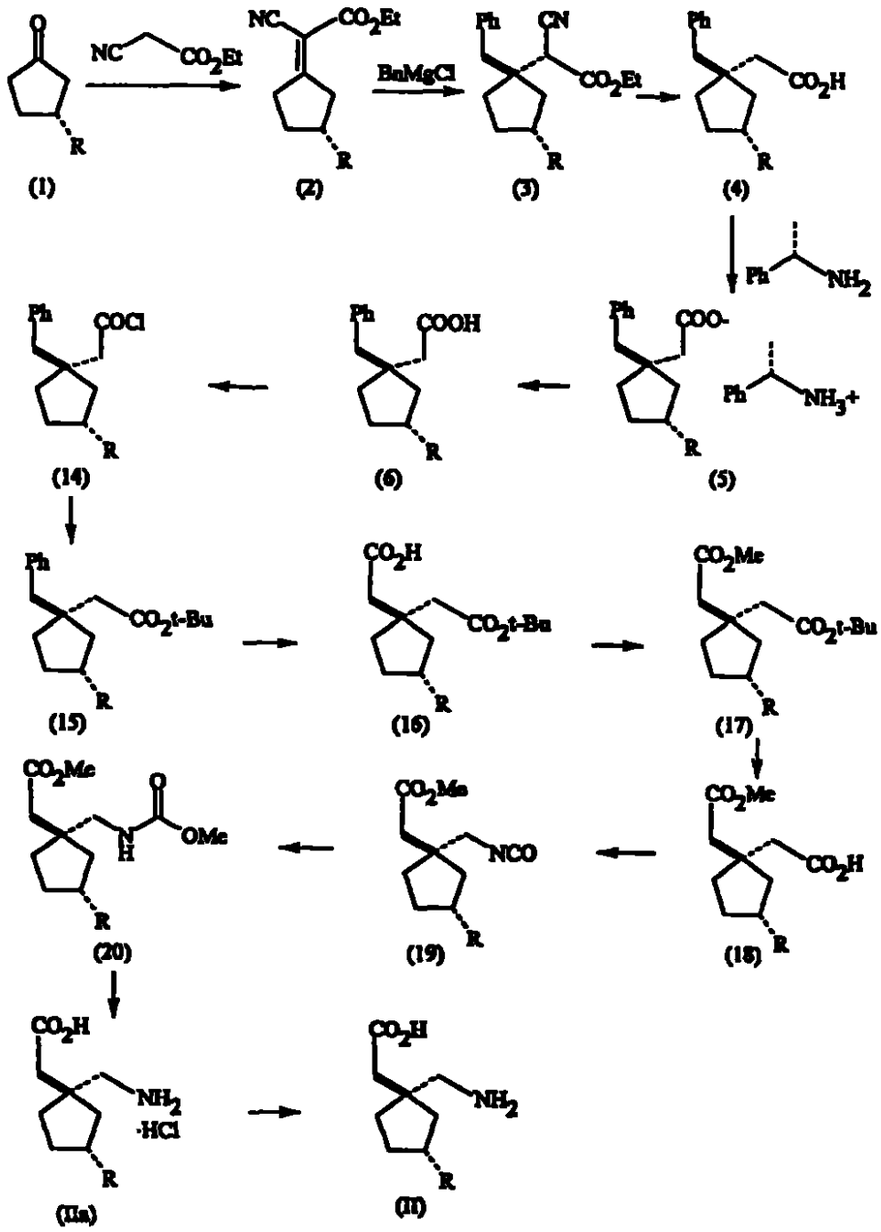
j) adding trifluoroacetic acid (TFA) to a mixture of the product from Step i) and dichloromethane, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (18);

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 (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 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of 6 M was added, 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:

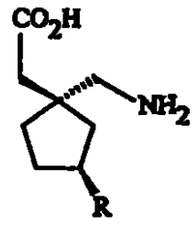


12. A process according to Claim 9, characterized in that the intermediate product (14) formed is further reacted, without isolation, with *tert*-butyl alcohol to produce the ester of formula (15).

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 and the intermediate product (19) formed is further reacted, without isolation, with methanol.

15. A process for the preparation of a compound of Formula III



III

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture 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 to produce the addition product of formula (23);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (24);

d) contacting the product of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (25) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26);

f) adding the product of Step e) to a mixture of iodomethane in a solvent 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);

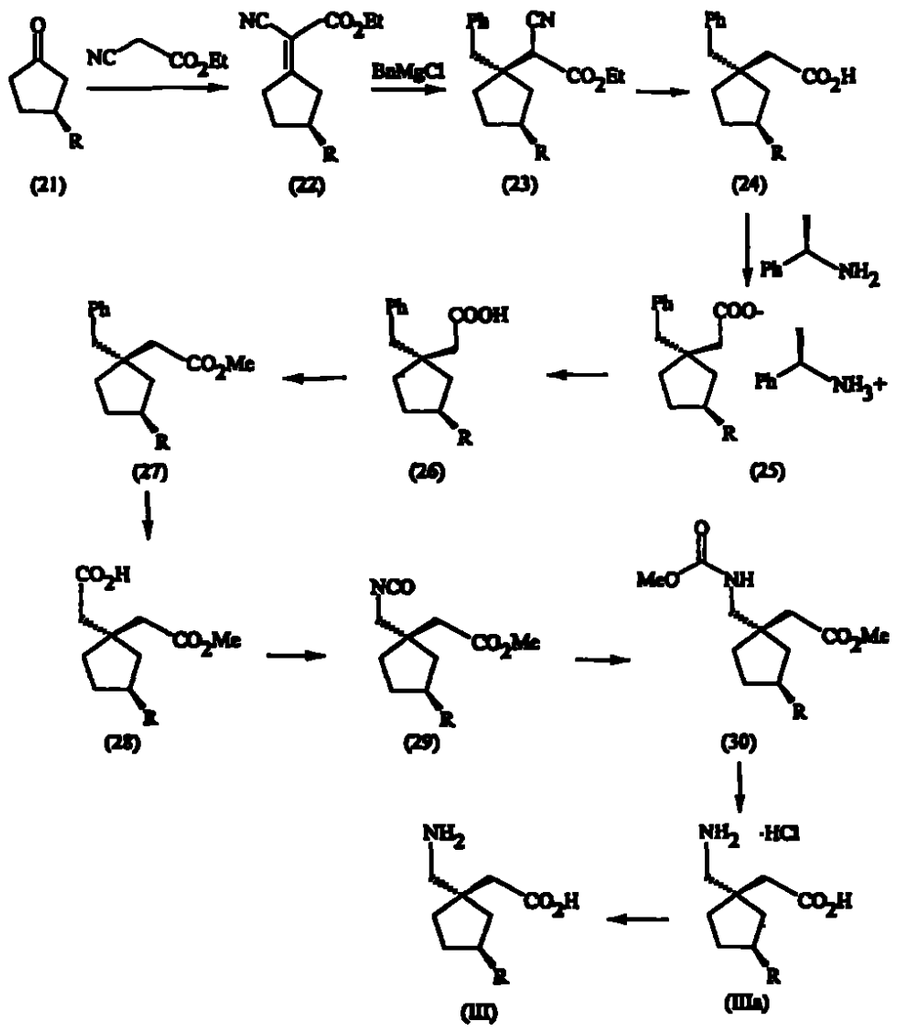
h) adding the product of Step g) to a mixture of an amine base and a solvent to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring to produce the isocyanate of formula (29);

i) adding the product of Step h) to a solvent to which methanol was added and stirring to produce the carbamate of formula (30);

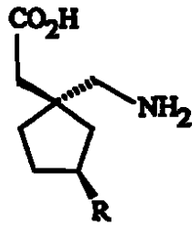
j) adding the product of Step i) to a solvent to which aqueous hydrochloric acid was added, and stirring to produce a compound of Formula IIIa;

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:

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



16. A process for the preparation of a compound of Formula III



III

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 product of formula (23);

c) adding the product 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 acid of formula (24);

d) contacting the product 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 (25) 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

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

(DBU) was added, and stirring at a temperature from -40°C to 110°C to produce the ester of formula (27);

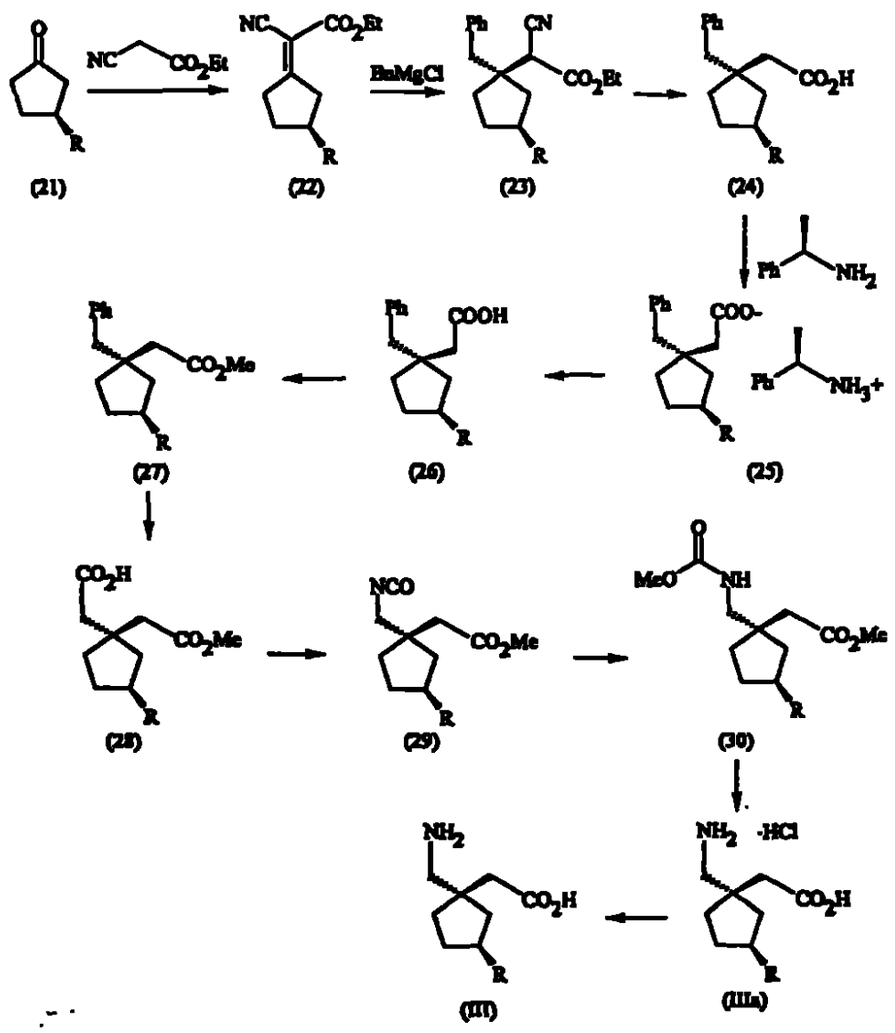
g) adding the product of Step f) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring at a temperature from -40°C to 80°C to produce the carboxylic acid of formula (28);

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);

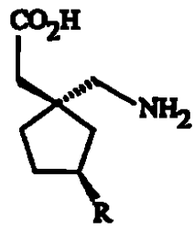
i) adding the product of Step h) to a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to which methanol was added and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the carbamate of formula (30);

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:



17. A process for the preparation of a compound of Formula III



III

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 product of formula (23);

c) adding the product 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 product of formula (24);

d) contacting the product 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) 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);

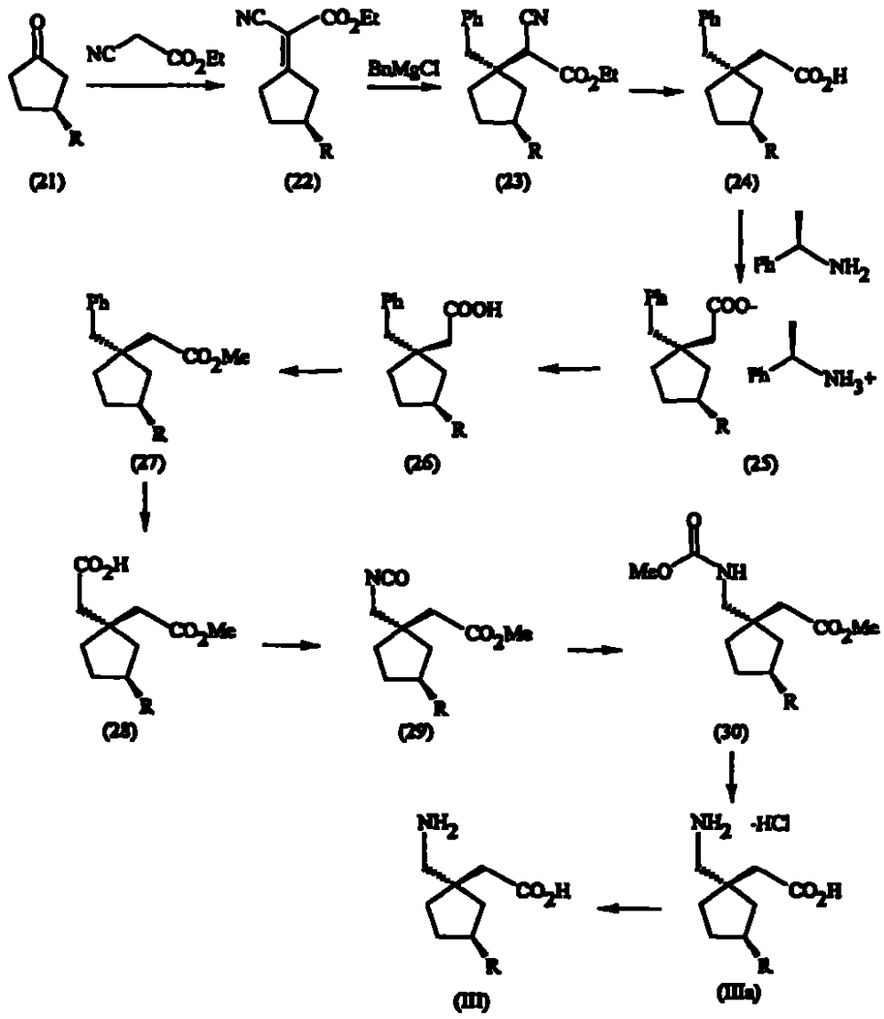
h) adding the product of Step g) to a mixture of triethylamine and toluene to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and refluxing to produce the isocyanate of formula (29);

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;

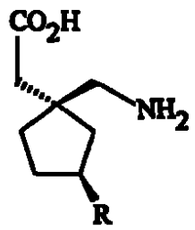
6680271 - 20966103

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:



18. A process according to Claim 15, characterized in that the intermediate product (29) formed is further reacted, without isolation, with methanol to produce the carbamate of formula (30).

19. A process for the preparation of a compound of Formula IV



IV

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture 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 to produce the addition product of formula (23);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (24);

d) contacting the product of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed to produce the enriched diastereomer of formula (25) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26);

f) adding the product of Step e) to a mixture of an amine base and a solvent to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring to produce the isocyanate of formula (31);

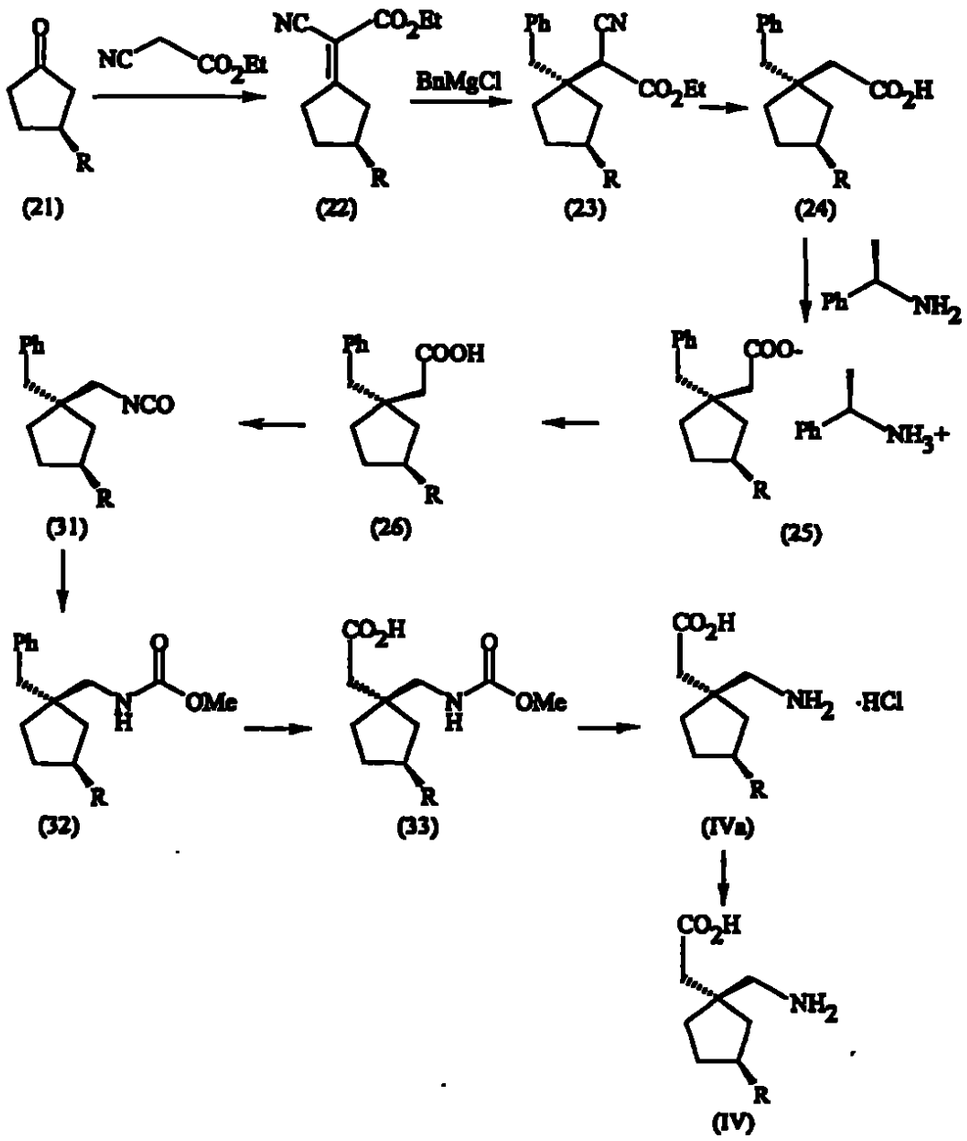
g) adding the product of Step f) to a solvent to which methanol was added and stirring to produce the carbamate of formula (32);

h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III)

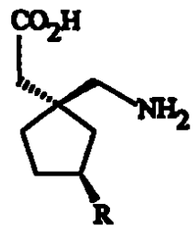
chloride were added, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (33);

i) adding the product of Step h) to a solvent to which aqueous hydrochloric acid was added, and stirring to produce a compound of Formula IVa;

k) 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:



20. A process for the preparation of a compound of Formula IV



IV

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 product of formula (23);

c) adding the product 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 acid of formula (24);

d) contacting the product 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 (25) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

2009570598 - 12 Oct 2009

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);

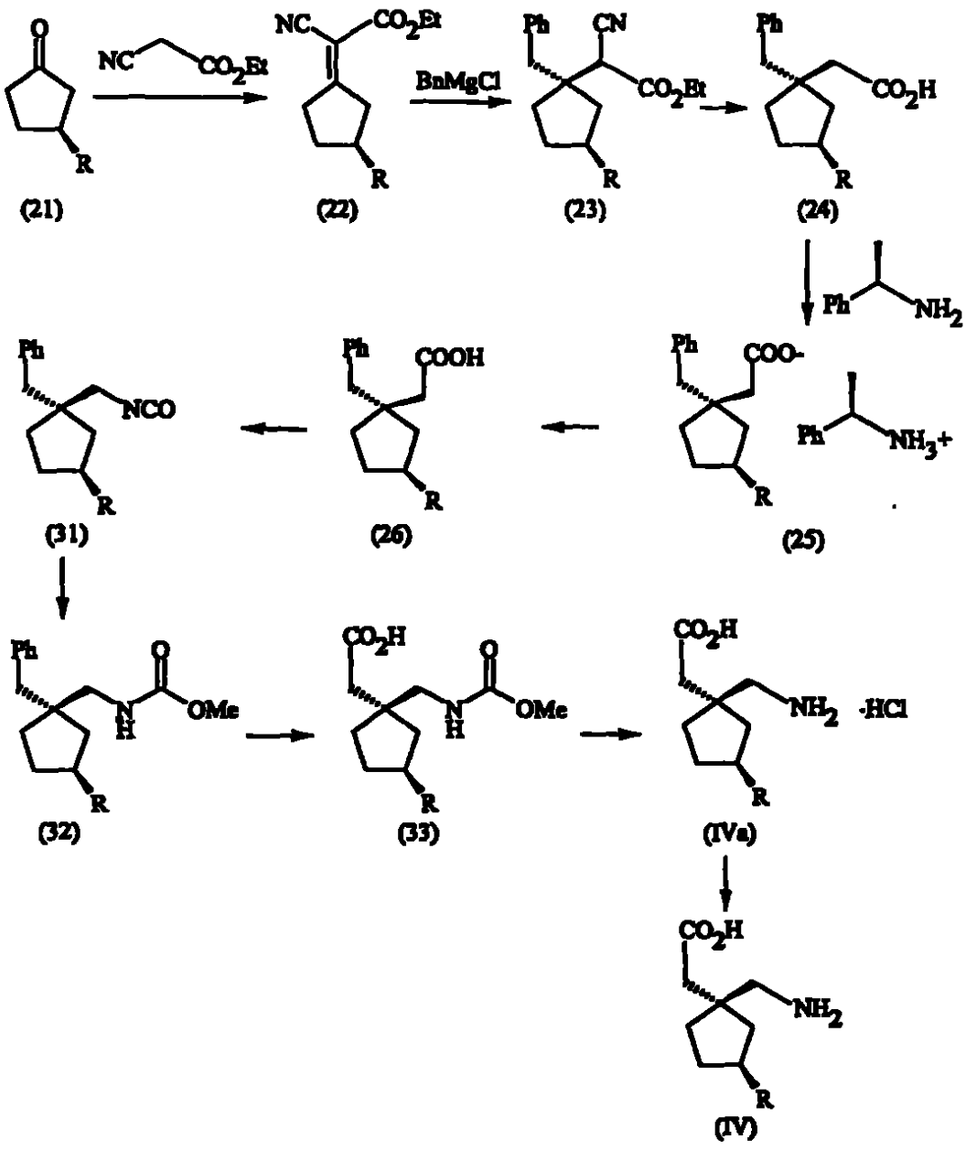
f) adding the product of Step e) to a mixture of a base selected from triethylamine or diisopropylethylamine and a solvent selected from toluene, benzene, xylenes, or *n*-heptane to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the isocyanate 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);

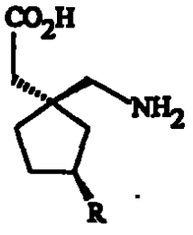
h) adding the product of Step g) to a mixture of carbon tetrachloride and acetonitrile to which water, sodium periodate, and ruthenium(III) chloride were added, and stirring at a temperature from -40°C to 80°C to produce the carboxylic acid of formula (33);

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;

k) 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:



21. A process for the preparation of a compound of Formula IV



IV

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 product of formula (23);

c) adding the product 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 product of formula (24);

d) contacting the product 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) 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);

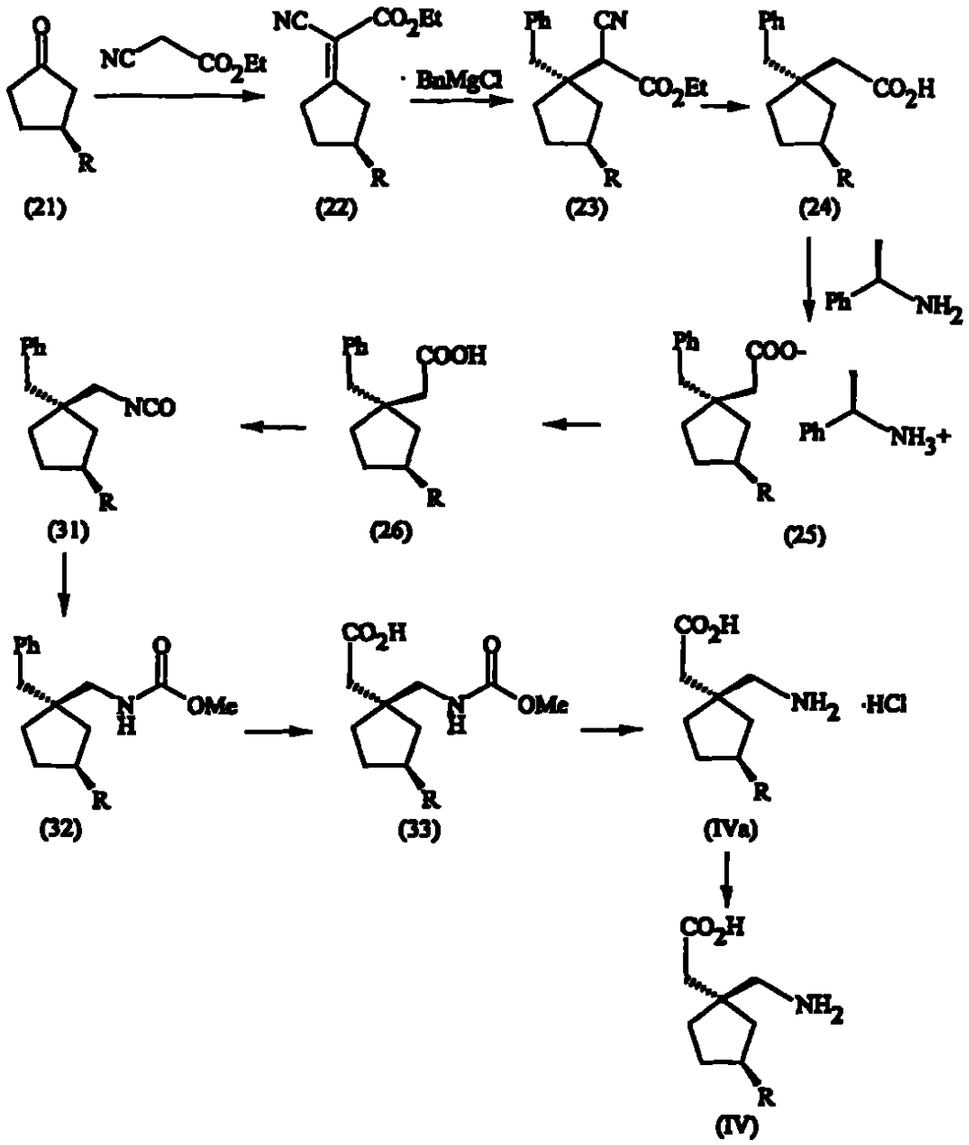
g) adding the product of Step f) to a mixture of methanol and toluene, and refluxing to produce the carbamate of formula (32);

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;

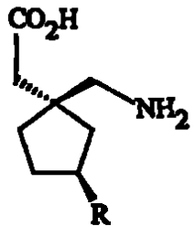
6980227-20990199

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:



22. A process according to Claim 19, characterized in that the intermediate product (31) formed is further reacted, without isolation, with methanol to produce the carbamate of formula (32).

23. A process for the preparation of a compound of Formula IV



IV

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture 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 to produce the addition product of formula (23);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (24);

d) contacting the product of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed from a solvent to produce the enriched diastereomer of formula (25) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26);

f) adding oxalyl chloride to a mixture of the product of Step e) and a solvent to which 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 a solvent to which an amine base 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 solvent to which methanol and (trimethylsilyl)diazomethane were added, and stirring to produce the bis ester of formula (37);

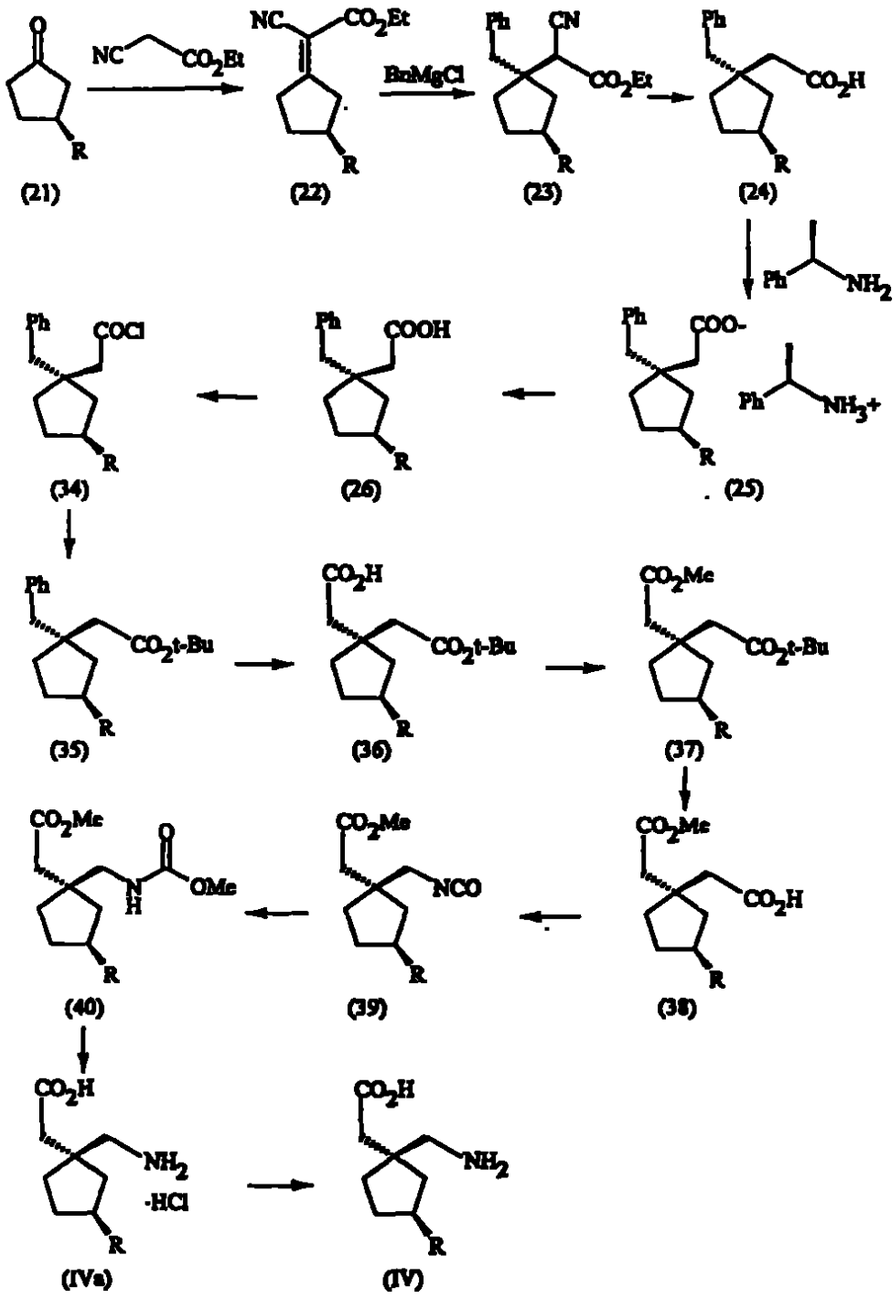
j) adding an acid to a mixture of the product from Step i) and a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (38);

k) adding the product of Step j) to a mixture of an amine base and a solvent to which diphenylphosphoryl azide (DPPA) was added, and stirring to produce the isocyanate of formula (39);

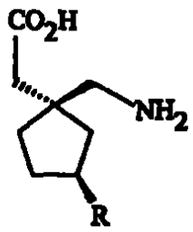
l) adding the product of Step k) to a solvent to which methanol was added and stirring to produce the carbamate of formula (40);

m) adding the product of Step l) to a solvent to which hydrochloric acid 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:



24. A process for the preparation of a compound of Formula IV



IV

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 product of formula (23);

c) adding the product 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 acid of formula (24);

d) contacting the product 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 (25) 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

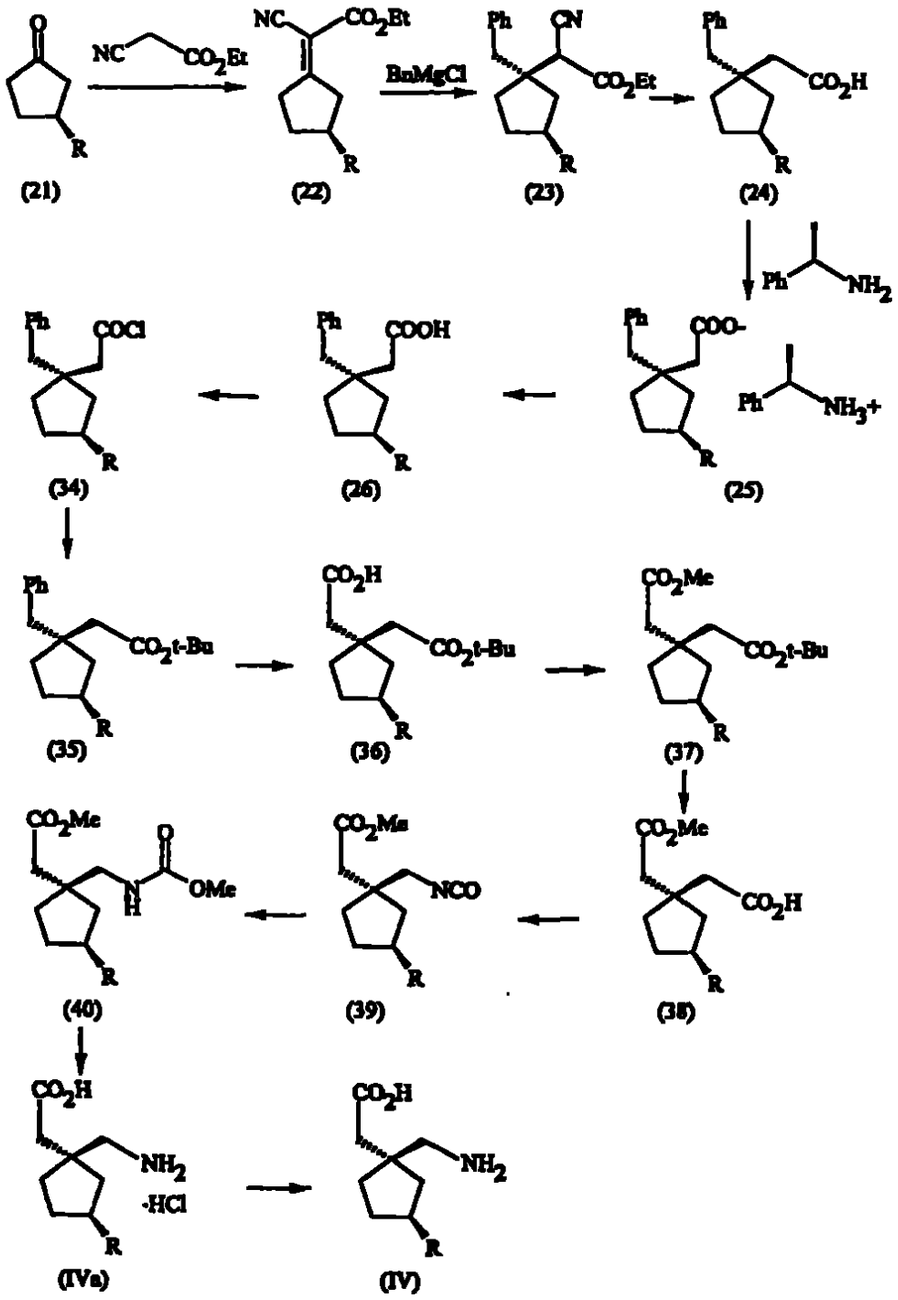
azide (DPPA) was added, and stirring at a temperature from 0°C to 150°C to produce the isocyanate of formula (39);

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);

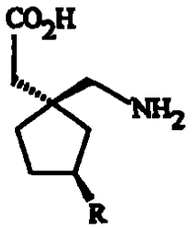
m) adding the product of Step l) to a solvent selected from water, acetic acid, or 1,4-dioxane to which aqueous hydrochloric acid at a concentration of from 0.01 M to 12 M was added, and stirring at a temperature from 0°C to 115°C to produce a compound of Formula IVa;

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:

6680274 20060705



25. A process for the preparation of a compound of Formula IV



IV

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 product of formula (23);

c) adding the product 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 product of formula (24);

d) contacting the product 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) 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);

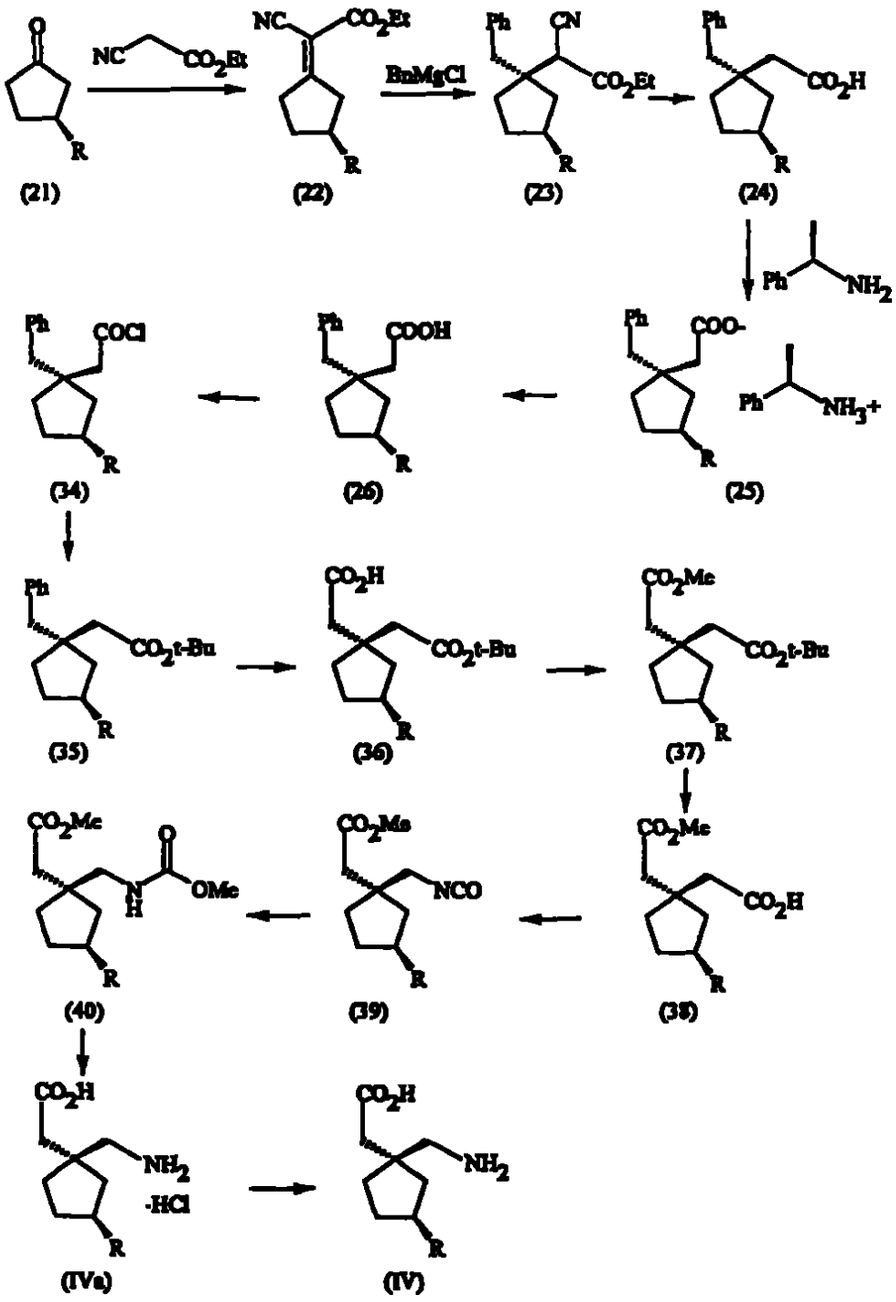
j) adding trifluoroacetic acid (TFA) to a mixture of the product from Step i) and dichloromethane, and stirring to produce the carboxylic acid of formula (38);

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:

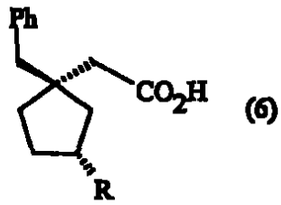


26. A process according to Claim 23, characterized in that the intermediate product (34) formed is further reacted, without isolation, with *tert*-butyl alcohol to produce the ester of formula (35).

27. A process according to Claim 23, characterized in that the intermediate product (39) formed is further reacted, without isolation, with methanol to produce the carbamate of formula (40).

28. A process according to Claim 23, characterized in that the intermediate product (34) formed is further reacted, without isolation, with *tert*-butyl alcohol and the intermediate product (39) formed is further reacted, without isolation, with methanol.

29. A process for the preparation of a compound of formula (6)



(6)

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

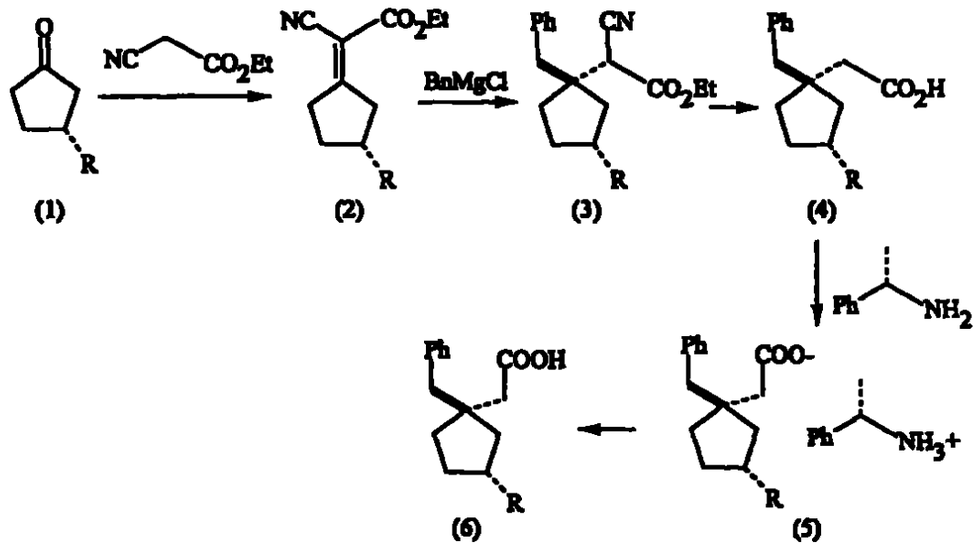
a) adding ethyl cyanoacetate to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (1) in a solvent to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture to produce the alkene of formula (2);

b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent to produce the addition product of formula (3);

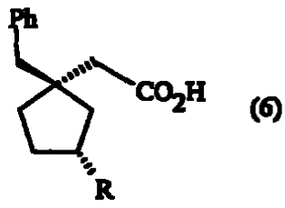
c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed from a solvent to produce the enriched diastereomer of formula (5) as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6):



30. A process for the preparation of a compound of formula (6)



(6)

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) 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 (2);

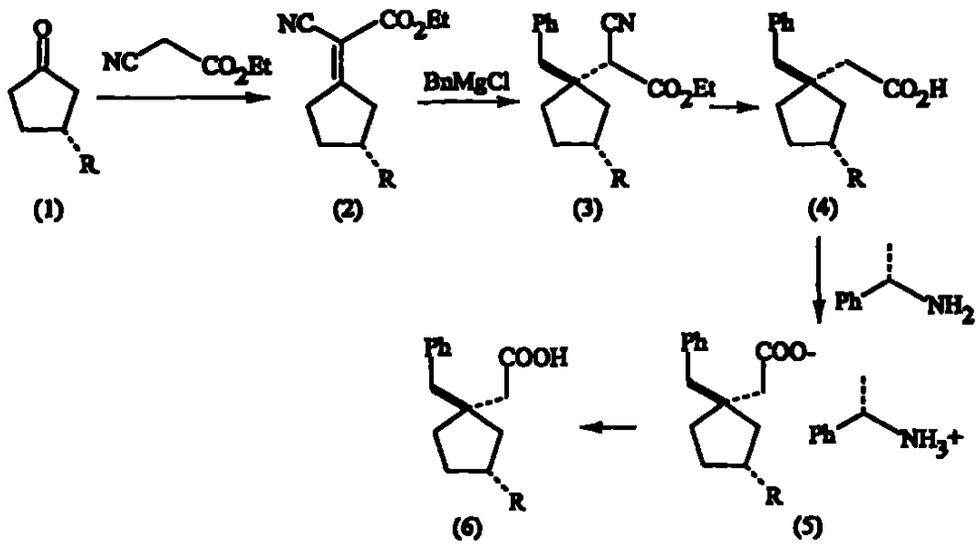
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent selected from tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *n*-heptane, toluene, ethyl ether, or *tert*-butyl methyl ether at a temperature from -100°C to 110°C to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base selected from potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, or

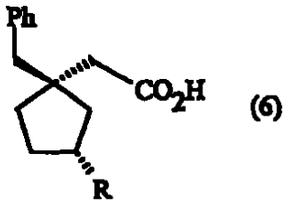
cesium hydroxide in a solvent selected from ethylene glycol, 2-methoxyethyl ether, 1,4-dioxane, or diethylene glycol and stirring the mixture at a temperature from 25°C to 250°C to produce the carboxylic acid of formula (4);

d) contacting the product of Step c) above with (S)-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 (5) as the (S)-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 (6):



31. A process for the preparation of a compound of formula (6)



(6)

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 (1) in toluene to which acetic acid and ammonium acetate were added, and heating the mixture at reflux to produce the alkene of formula (2);

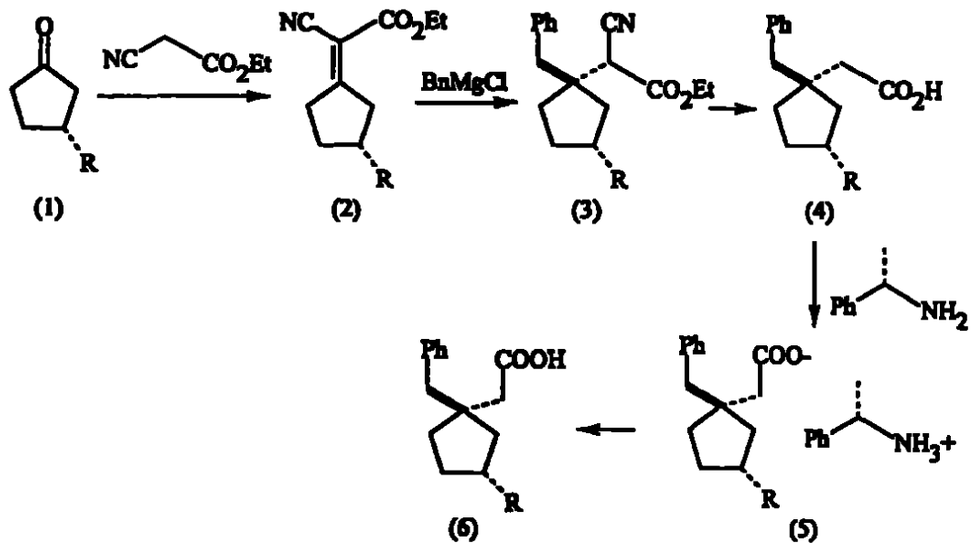
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in dry tetrahydrofuran at -100°C to -20°C to produce the addition product of formula (3);

c) adding the product 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 product of formula (4);

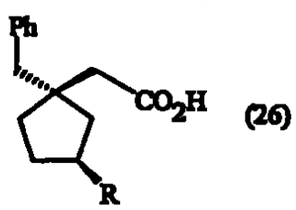
d) contacting the product of Step c) above with (S)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (5) as the (S)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (6):

60156502 "20060706



32. A process for the preparation of a compound of formula (26)



(26)

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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 to which a C_1-C_6 carboxylic acid and an amphoteric catalyst were added, and stirring the mixture to produce the alkene of formula (22);

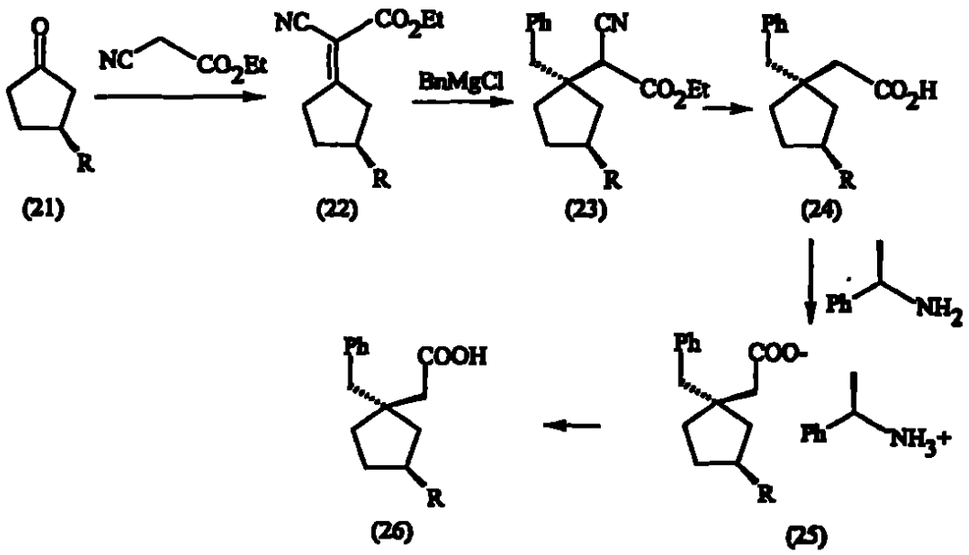
b) adding the product of Step a) above to a mixture of benzylmagnesium chloride in a dry solvent to produce the addition product of formula (23);

c) adding the product of Step b) above to a mixture of a base dissolved in a solvent and stirring the mixture to produce the carboxylic acid of formula (24);

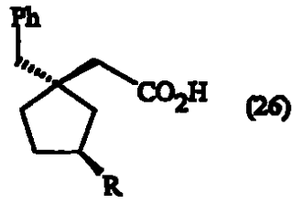
d) contacting the product of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in a solvent, and recrystallizing the salt so formed from

a solvent to produce the enriched diastereomer of formula (25) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to an inorganic acid dissolved in a solvent and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26):



33. A process for the preparation of a compound of formula (26)



wherein R is C_1-C_{10} alkyl and 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

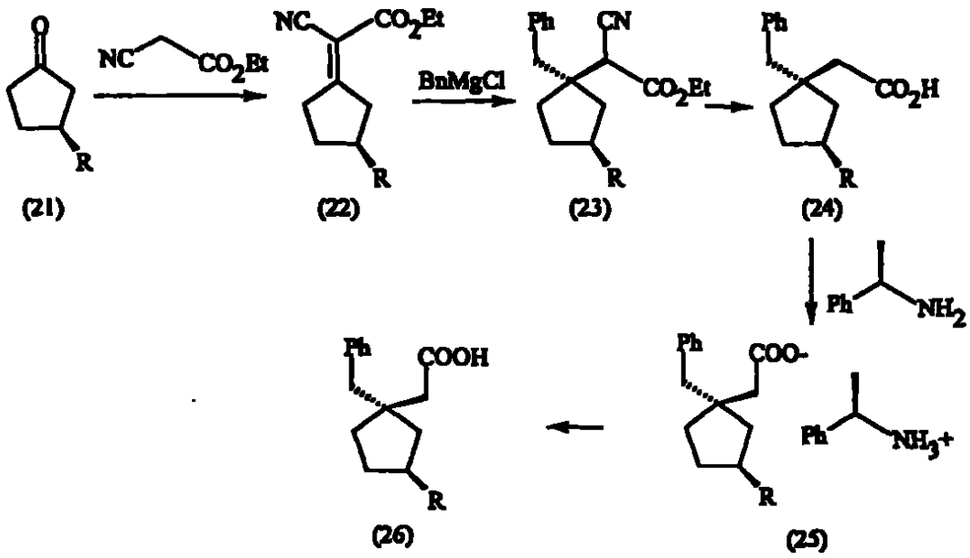
tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *n*-heptane, toluene, ethyl ether, or *tert*-butyl methyl ether at a temperature from -100°C to 110°C to produce the addition product of formula (23);

c) adding the product 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 acid of formula (24);

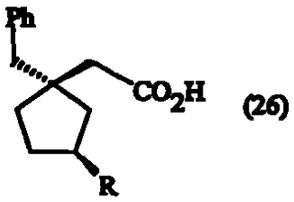
d) contacting the product of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in a solvent selected from ethyl acetate, acetonitrile, tetrahydrofuran, or 1,4-dioxane at a temperature from -40°C to 105°C, and recrystallizing the salt so formed from a solvent selected from ethyl acetate, acetonitrile, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *tert*-butyl methyl ether, toluene, or *n*-heptane to produce the enriched diastereomer of formula (25) 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):

86802T 20969705



34. A process for the preparation of a compound of formula (26)



(26)

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises:

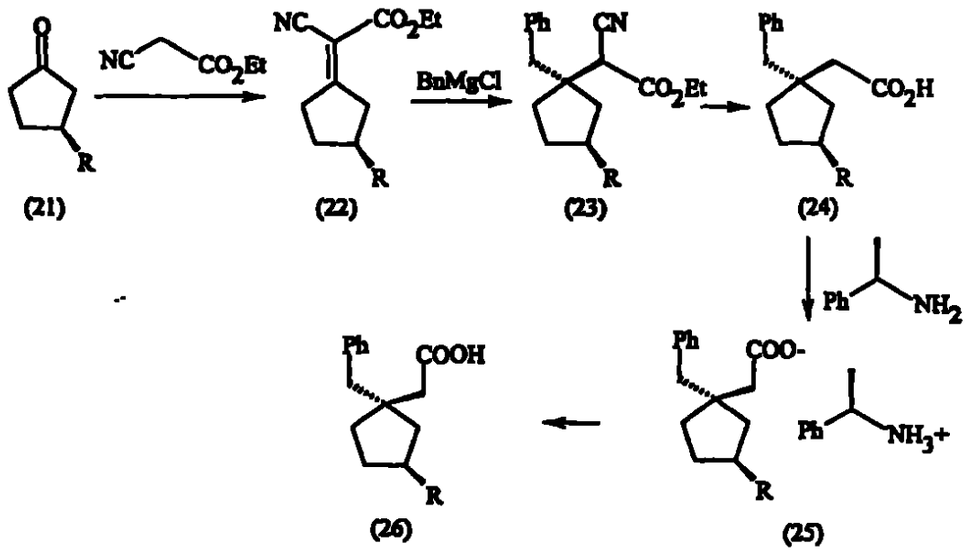
a) adding ethyl cyanoacetate to a mixture of a chiral cyclopentanone of formula (21) in toluene to which acetic acid and ammonium acetate were added, and heating the mixture at reflux to produce the alkene of formula (22);

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 product of formula (23);

c) adding the product 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 product of formula (24);

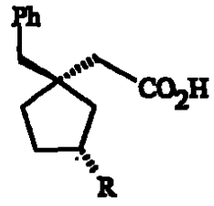
d) contacting the product of Step c) above with (R)-α-methyl-benzylamine in ethyl acetate, and recrystallizing the salt so formed from ethyl acetate to produce the enriched diastereomer of formula (25) as the (R)-α-methyl-benzylamine salt;

e) adding the product of Step d) to aqueous hydrochloric acid and stirring to produce the carboxylic acid of formula (26):



(21) (22) (23) (24) (25) (26)

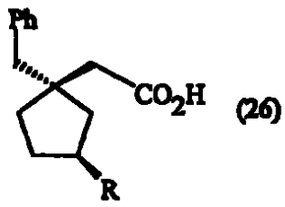
35. The compound of formula (6)



(6)

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and C_3-C_{10} cycloalkyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

36. The compound of formula (26)



(26)

wherein R is C_1-C_{10} alkyl and C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

37. The compound of Formula I prepared according to the process of Claims 1 to 4, inclusive.

38. The compound of Formula II prepared according to the process of Claims 5 to 16, inclusive.

39. The compound of Formula III prepared according to the process of Claims 17 to 20, inclusive.

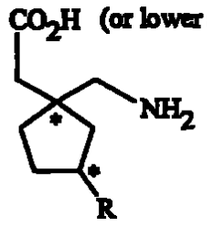
40. The compound of Formula IV prepared according to the process of Claims 21 to 32, inclusive.

41. The compound of formula (6) prepared according to the process of Claims 29 to 31, inclusive.

42. The compound of formula (26) prepared according to the process of Claims 32 to 34, inclusive.

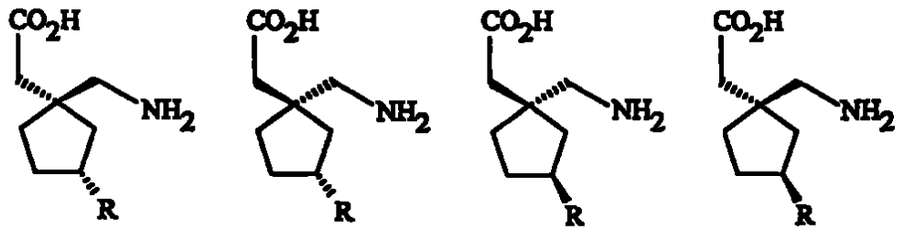
ABSTRACT

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



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 stereoselectively synthesize analogs of gabapentin of Formulas I, II, III, and IV



wherein R is C_1-C_{10} alkyl and C_3-C_{10} cycloalkyl and pharmaceutically acceptable salts thereof.

675
666

TRADUCCION.----------

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.----------

A TODOS AQUELLOS A QUIENES CORRESPONDA:----------

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.-

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.----------

07 de noviembre de 2000.----------

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE EL ADJUNTO ES COPIA FIEL OBTENIDA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MÁS ADELANTE QUE CUMPLE CON LOS REQUISITOS A FIN DE QUE SE OTORGUE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN EN VIRTUD DEL TITULO 35 DEL USC 111.-------

SOLICITUD NÚMERO: 60/169,602.----------

FECHA DE PRESENTACIÓN: 08 de diciembre de 1999.----------

[Sigue una oblea que reza: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.] Por Autorización del COMISARIO DE MARCAS Y PATENTES.----------

[Sigue firma ilegible y debajo reza:]L. EDELEN.----------

Funcionario Certificador.----------

[En el margen superior izquierdo aparece un código de barras y debajo reza: 12/08/99].----------

674
667
143

Escribir a máquina un signo más (+) dentro del casillero [+].Caso Número: A0000126L1-01EMA.----------

CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (GRAN EMPRESA).----------

Este es un requisito para presentar la SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE en virtud del Título 37 del CFR Artículo 1.53(c).----------

INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s).----------

[Siguen tres columnas que de izquierda a derecha rezan:] NOMBRE (primero y segundo [si lo hubiera]). APELLIDO. DOMICILIO (CIUDAD Y ESTADO O PAIS EXTRANJERO).----------

Justin Stephen. Bryans. Dean Cottage, 3 West Wickham Road, Balsham CB1 6DZ, Reino Unido.----------

David Clive. Blakemore. 31 Hulatt Road, Cambridge CB1 8TH, Reino Unido.----------

Sophie Caroline. Williams. 65 Blinco Grove, Cambridge CB1 7TX, Reino Unido.----------

[ ] *Los inventores adicionales se nombran en la página 2 adjunta al presente.*----------

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres).----------

MÉTODO NOVEDOSO PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE AMINOÁCIDOS CÍCLICOS.----------

DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA.----------

668

Dirigir toda la correspondencia a:----------

[ ] Número de Cliente [en blanco] [Sigue un espacio que reza:] *Colocar la Etiqueta del Código de Barra del Número de Cliente en este lugar.*----------

O----------

[x] Compañía o nombre individual: **ELIZABETH M. ANDERSON.**---

Domicilio: **WARNER-LAMBERT COMPANY, 2800 Plymouth Road.**-----

Ciudad: **ANN ARBOR.** Estado: **MICHIGAN.** ZIP: **48105.** País: **ESTADOS UNIDOS.** Teléfono: **(734) 622-7304.** Fax: **(734) 622-1553.**----------

ADJUNTOS DE LA SOLICITUD (*marcar todo lo que corresponda*).-

[x] Memoria descriptiva: *Número de Páginas*: 69.----------

[ ] Dibujo(s): *Número de Páginas*: [ ].----------

[x] Otro (especificar): 42 reivindicaciones en 61 páginas. Resumen: 1 página.----------

FORMA DE PAGO DE LOS ARANCELES DE PRESENTACIÓN PARA ESTA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (*marcar uno*).----------

[ ] Se adjunta orden de cheque o dinero para cubrir los aranceles de presentación.----------

[x] Por el presente el Comisario está autorizado a cargar los aranceles de presentación o acreditar cualquier pago excesivo a la Cuenta de Depósito Número: 23-0455. MONTO DE LOS ARANCELES DE PRESENTACION : $ 150,00.----------

668
669
1/5

La invención fue realizada por una entidad del Gobierno de los Estados Unidos o en virtud de un contrato con una entidad del Gobierno de los Estados Unidos. [x] No. [ ] Si, el nombre de la entidad del Gobierno de los Estados Unidos y el número de contrato del Gobierno son: [en blanco].-----

Presentado con todo respeto.----------

FIRMA [ilegible]. Fecha: 8 de diciembre de 1999.----------

NOMBRE IMPRESO O ESCRITO A MAQUINA: **Elizabeth M. Anderson.**-

REGISTRO N° (*si fuera apropiado*): 31.585.----------

TELEFONO: (734) 622-7304.----------

USAR SOLAMENTE PARA LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE .----------

ENVIAR A: Casilla de Solicitud Provisional de Patente; Subcomisario de Patentes, Washington, D.C. 20231.----------

CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (GRAN EMPRESA).----------

INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s).----------

[Siguen tres columnas que de izquierda a derecha rezan:] **NOMBRE (primero y segundo [si lo hubiera]). APELLIDO. DOMICILIO (CIUDAD Y ESTADO O PAIS EXTRANJERO):** [en blanco]-

Certificado de Envío por Correo Expreso.----------

Por el presente certifico que esta carátula de solicitud provisional de patente, la solicitud provisional de patente

y el arancel será depositado el 8 de diciembre de 1999 en el Servicio Postal de los Estados Unidos como servicio de "Correo Expreso para el Destinatario" en virtud del C.F.R. 37 1.10 y será dirigido al Subcomisario de Patentes, Washington, D.C. 20231.----------

[Sigue firma ilegible y debajo reza:] Firma de la persona que envía la correspondencia.----------

Nombre impreso de la persona que envía la correspondencia: Cindy Malocha.----------

Número de etiqueta de envío por "correo expreso": EJ881686212US.----------

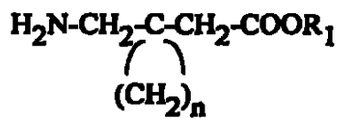
USAR SOLAMENTE PARA LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE .----------

ENVIAR A: Casilla de Solicitud Provisional de Patente; Subcomisario de Patentes, Washington, D.C. 20231.----------

MÉTODO NOVEDOSO PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE AMINOÁCIDOS CÍCLICOS

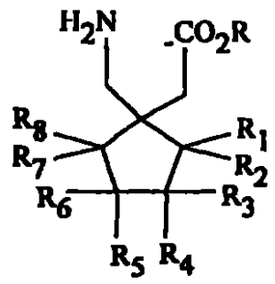
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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.

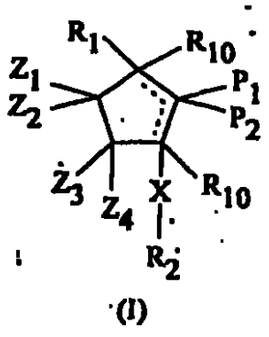
La WO 99/21824 publicada el 6 de mayo de 1999, enseña en parte los compuestos de la fórmula:



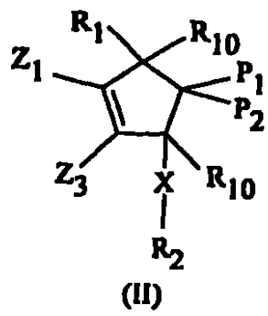
I

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 WO 94/24084 describe antagonistas de endotelina de las fórmulas

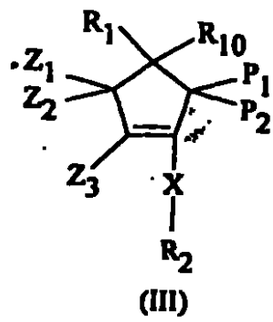


(I)



(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, $S(O)_nR_{11}$, $N(R_6)_2$, 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, $S(O)_nR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, 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};

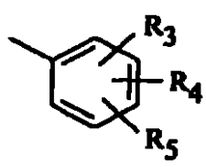
R_{10} es R_3 o R_4;

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 $S(O)_q$;

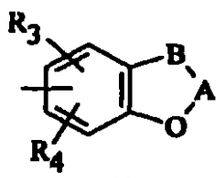
Y es CH_3 o $X(CH_2)_nAr$;

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_9, 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.

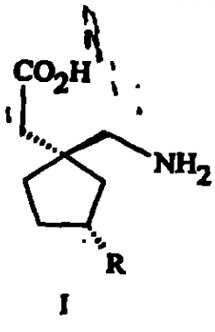
También están incluidas en la invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos activos.

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

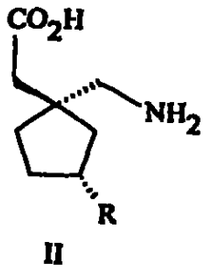
676 685

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

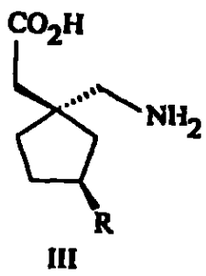
La presente invención abarca vías sintéticas novedosas para la preparación de importantes análogos de gabapentina basados en ciclopentilo 3-sustituido, y sales farmacéuticamente aceptables de ellos. La gabapentina, comercializada con la marca Neurontin® para el tratamiento de trastornos de ataques, particularmente 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



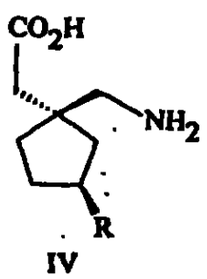
I



II



III

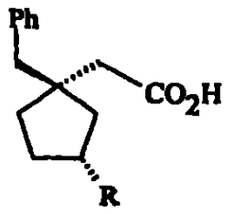


IV

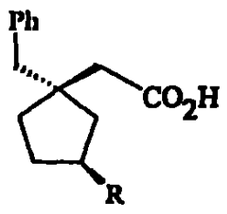
en donde R es alquilo de C_1-C_{10} o cicloalquilo de C_3-C_{10}.

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}.

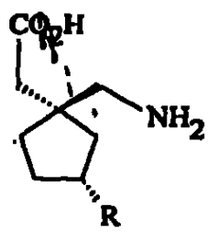


(6)



(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 etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1) en un solvente, al que se le agregaron un ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador

anfótero, y agitar la mezcla para producir el alqueno de la fórmula (2);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco para producir los productos de adición de la fórmula(3);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (4);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (S)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como sal (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

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

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agregan 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, un solvente al que se agrega una difenilfosforil azida

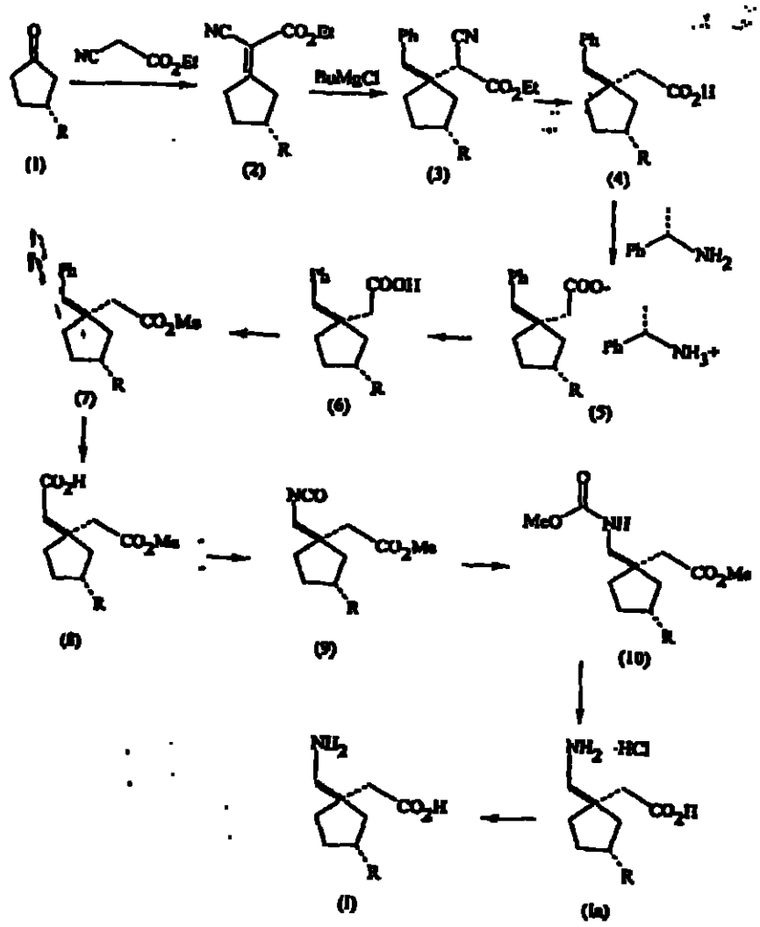
679 686

(DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula (9);

i) agregar el producto del Paso h) a un solvente al que se le agrega metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula (10);

j) agregar el producto del Paso i) a una mezcla de un solvente al que se agrega ácido clorhídrico acuoso, 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:



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 etilo de la fórmula (1), en un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o *n*-heptano, al que se le agregan ácido acético y β-alanina o acetato de amonio, y piperidina y agitar la mezcla a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el alqueno de la fórmula (2);

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 a uan temperatura de -100°C a 110°C para producir los productos de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el ácido carboxílico de la fórmula (4);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina, en un solvente seleccionado de

acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter de *terc*-butil metilo, tolueno o *n*-heptano para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal (S)-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 agregó agua, y agitar a una temperatura de -40°C a 115°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

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 que 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 (7);

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agrega 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) a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano, o *n*-heptano, al que se agrega

697682

difenilfosforil azidá (DPPA), y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el isocianato de la fórmula (9);

i) agregar el producto del Paso h) a un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xileno o *n*-heptano, al que se le agrega 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 un solvente seleccionado de agua, ácido acético o 1,4-dioxano, al que se le agrega 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;

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 etilo de la fórmula (1), en tolueno al que se le agrega ácido acético y acetato de amonio y calentar la mezcla a reflujo 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 20°C, para producir el producto de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el producto de hidrólisis de la fórmula (4);

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

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

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

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agrega 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 y tolueno al que se agrega difenilfosforil azida (DPPA), y refluir para producir el isocianato de la fórmula (9);

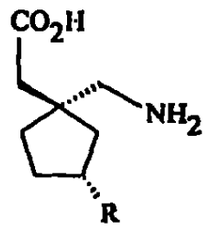
i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de metanol y tolueno, y refluir para producir el carbamato de la fórmula (10);

j) agregar el producto del Paso i) a 1,4-dioxano, al que se le agrega 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 etilo de la fórmula (1), en un solvente al que se le agrega ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla para producir el alqueno de la fórmula (2);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco para producir los productos de adición de la fórmula(3);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (4);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (S)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como sal (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de una base de amina, un solvente al que se agrega una difenilfosforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula (11);

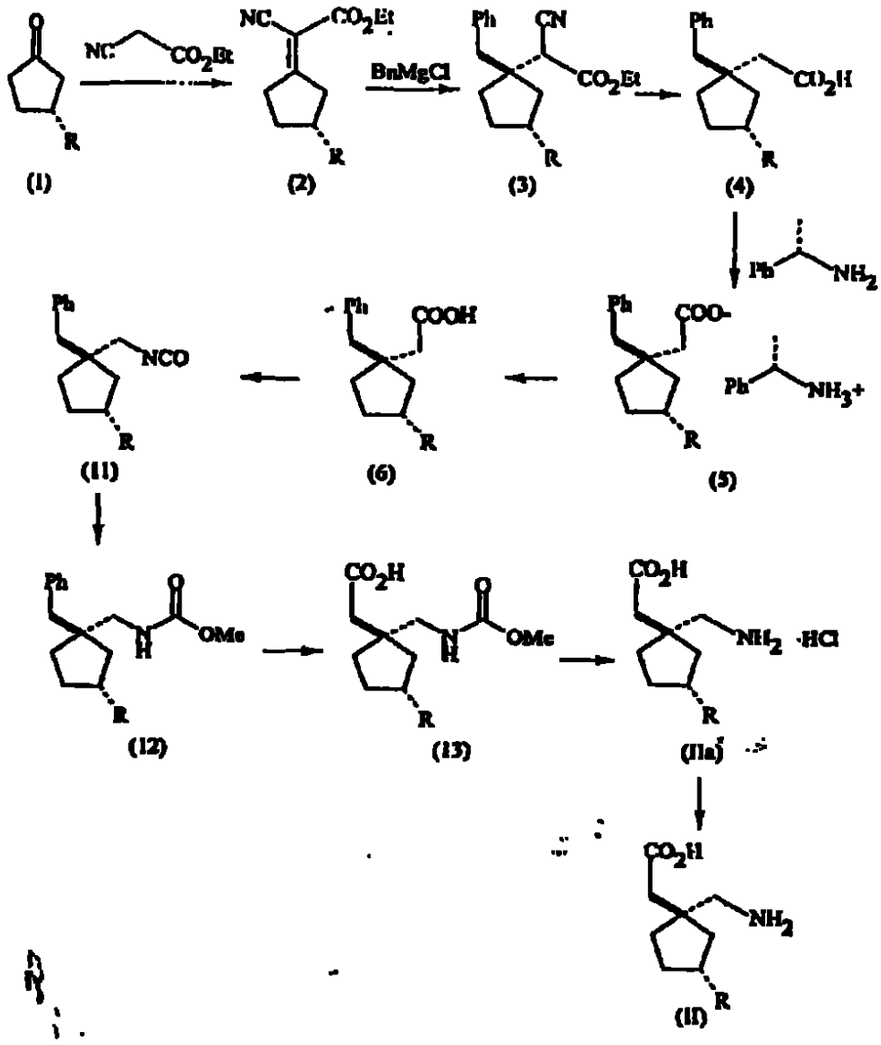
g) agregar el producto del Paso f) a un solvente al que se le agrega metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula (12)

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agregan 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 un solvente al que se agrega ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un compuesto de la fórmula IIa;

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

694
687



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 etilo de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o *n*-heptano, al que se le agregan

ácido acético y β-alanina o acetato de amonio, y piperidina y agitar la mezcla a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el alqueno de la fórmula (2);

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 a uan temperatura de -100°C a 110°C para producir los productos de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el ácido carboxílico de la fórmula (4);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina, en un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a una temperatura de -40°C a 105°C y recristalizar la sal así formada de un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetronitilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de *terc*-butil metilo, tolueno o *n*-heptano para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal (S)-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 agregó agua, y agitar a una temperatura de -40°C a 115°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano, o *n*-heptano, al que se agrega difenilfosforil azida (DPPA), y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el isocianato de la fórmula (11);

g) agregar el producto del Paso f) a un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xileno o *n*-heptano, al que se le agrega 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 y acetonitrilo, al que se agregan 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 un solvente seleccionado de agua, ácido acético o 1,4-dioxano, al que se le agrega 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;

697 690

k) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la fórmula II; 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 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 etilo a una mezcla de ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en tolueno al que se le agrega ácido acético y acetato de amonio y calentar la mezcla a reflujo 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 -20°C, para producir el producto de adición de la fórmula (3);
c) agregar el producto 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 el producto de hidrólisis de la fórmula (4);
d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina, en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada del acetato de etilo para producir el

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

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de trietilamina y tolueno al que se agrega difenilfosforil azida (DPPA), 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 y acetonitrilo, al que se agrega 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 1,4-dioxano, al que se le agrega ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 6 M, y agitar para producir un compuesto de la fórmula IIa;

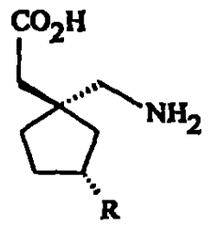
j) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la fórmula II; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por un medio conocido.

También se prefiere un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula II como se describió anteriormente,

694 092

caracterizado porque el producto intermedio (11) formado reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la fórmula (12).

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 etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en un solvente al que se le agrega ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla para producir el alqueno de la fórmula (2);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco para producir los productos de adición de la fórmula(3);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (4);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (S)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como sal (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

f) agregar cloruro de oxalilo a una mezcla del producto del Paso e), y un solvente, al que se le agrega 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 al que se agregó una base de amina, y agitar para producir el éster de la fórmula (15);

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agregan 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 un solvente al que se agrega (trimetilsilil)dizaometano, y agitar para producir el éster de la fórmula (17);

694

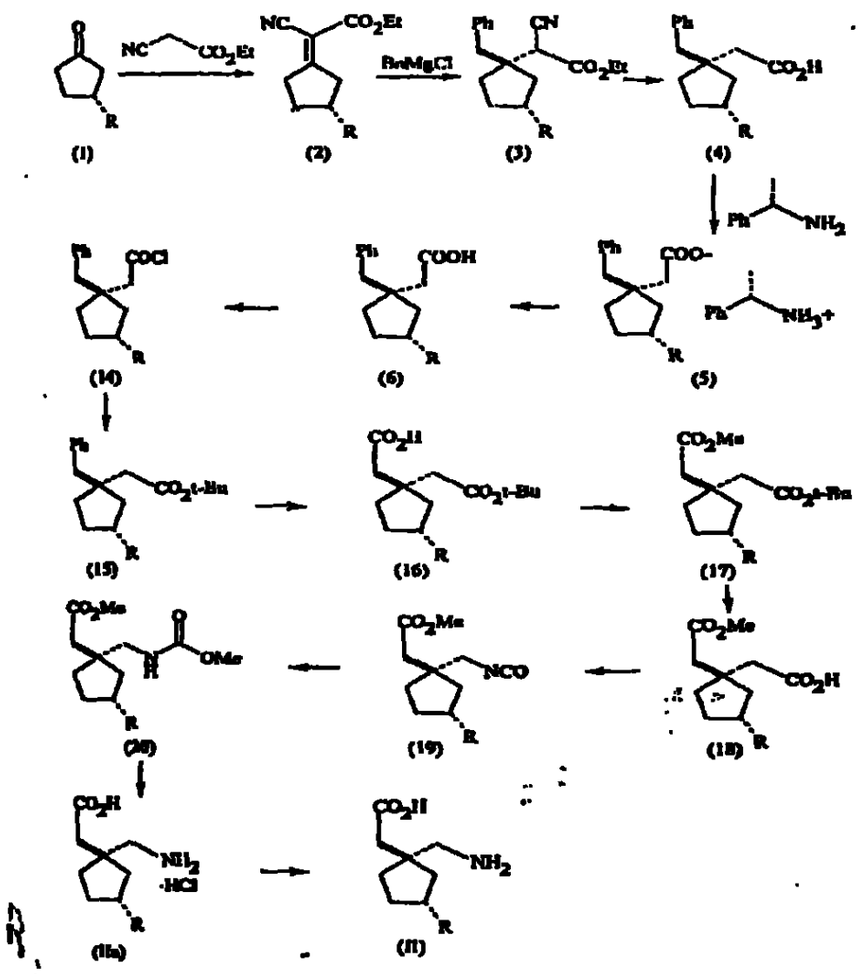
j) agregar un ácido a la mezcla del producto del paso i) y un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (19);

k) agregar el producto del Paso j) una mezcla de una base de amina al que se le agrega difenilfosforil azida (DPPA) y agitar para producir el isocianato de la fórmula (19);

l) agregar el producto del Paso k) a un solvente al que se le agrega metanol y agitar para producir el carbamato de la fórmula (20);

m) agregar el producto del Paso l) aun solvente al que se le agrega ácido clorhídrico acuoso, 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 un medio conocido:



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 etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), un solvente

X85696

seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o *n*-heptano, al que se agregan 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 (2);

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 a uan temperatura de -100°C a 110°C para producir los productos de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el ácido carboxílico de la fórmula (4);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina, en un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a una temperatura de -40°C a 105°C y recristalizar la sal así formada de un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetronitilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de *terc*-butil metilo, tolueno o *n*-heptano para producir el

diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal (S)-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 agregó agua, y agitar a una temperatura de -40°C a 115°C 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);

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);

l) agregar el producto del Paso k) a una mezcla de un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos o 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 etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en tolueno al que se le agrega ácido acético y acetato de amonio y calentar la mezcla a reflujo 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 -20°C, para producir el producto de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el producto de hidrólisis de la fórmula (4);

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

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

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico 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);

j) agregar ácido 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 y tolueno, al que se agrega difenilfosforil azida

(DPPA) 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;

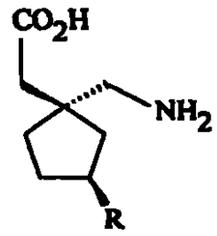
n) convertir el producto del Paso m) en un compuesto de la fórmula (II), y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por medios conocidos.

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, y el producto intermedio (19) formado, reacciona además, sin aislación, con metanol.

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 a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21), en un solvente, al que se le agregaron un ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla 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 para producir los productos de adición de la fórmula(23);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (24);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (R)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (25) como sal (R)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26);

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

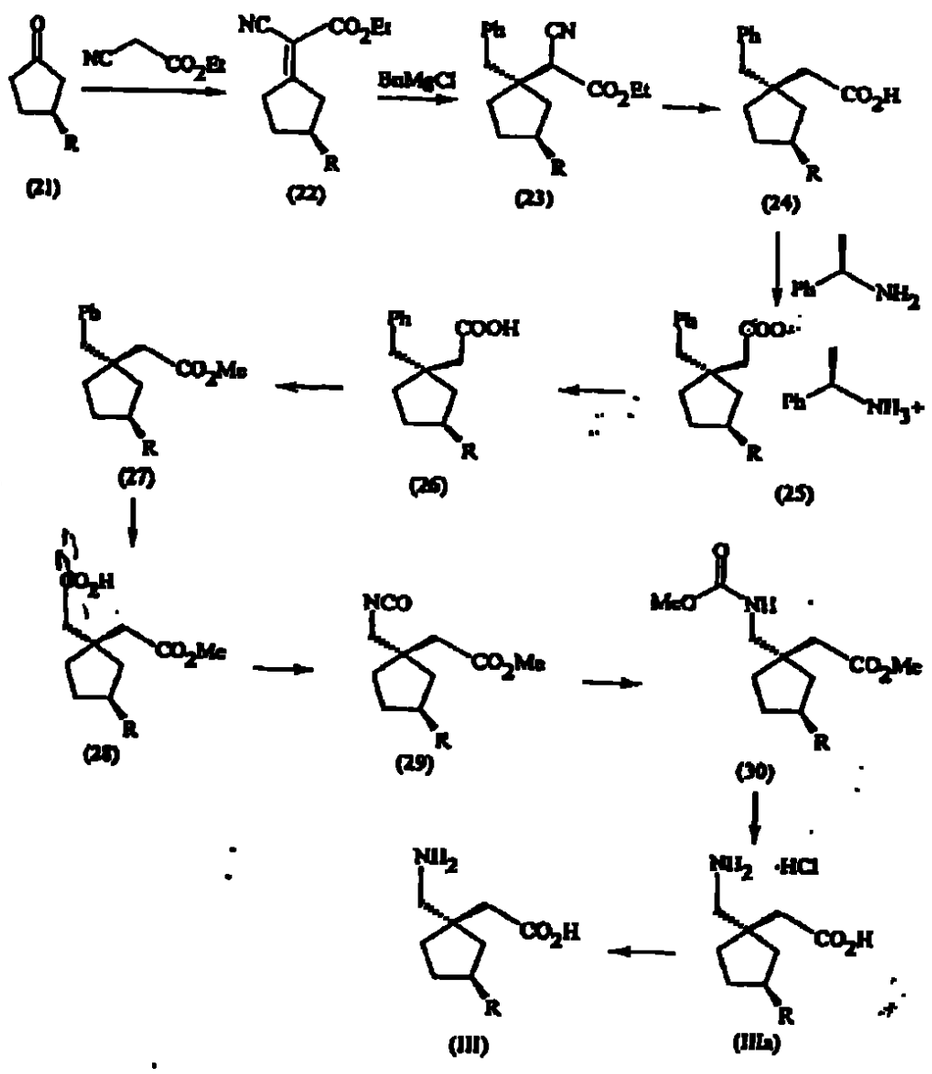
g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agregan agua, peryodato de sodio y cloruro de rutenio(III) y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (28);

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de una base de amina, un solvente al que se agrega una difenilfósforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula (29);

i) agregar el producto del Paso h) a un solvente al que se le agrega metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula (30);

j) agregar el producto del Paso i) a una mezcla de un solvente al que se agrega 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 por un medio conocido:



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 (23);

c) agregar el producto 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 la fórmula (24);

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 (25) 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:

215 708

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 la fórmula (23);

c) agregar el producto 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 la fórmula (24);

d) poner el producto 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 (25) 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);

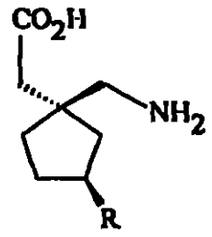
i) agregar el producto del Paso h) a una mezcla de metanol y tolueno, y refluir para producir el carbamato de la fórmula (30);

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 a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21), en un solvente, al que se le agregaron un ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla 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 para producir los productos de adición de la fórmula(23);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (24);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (R)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (25) como sal (R)-α-metil-bencilamina;

P98-711

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26);

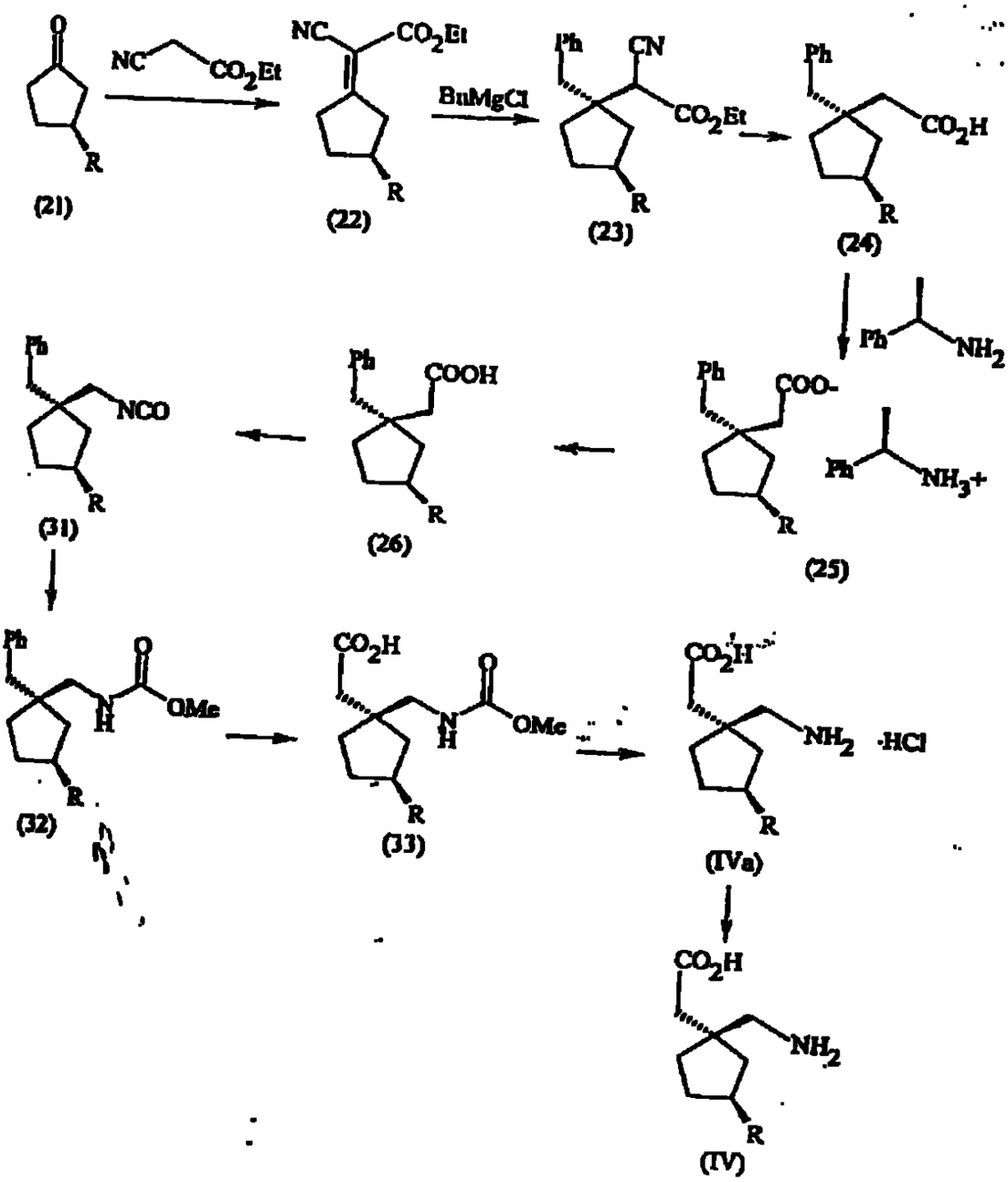
f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de una base de amina, un solvente al que se agrega una difenilfosforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula (31);

g) agregar el producto del Paso f) a un solvente al que se le agrega 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 y acetonitrilo, al que se agregan 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 un solvente al que se agrega ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un compuesto de la fórmula IVa;

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


NC
CO2Et
R
(21)
(22)
BuMgCl
Ph
CN
(23)
CO2H
(24)
Ph
NH2
COO-
NH3+
(25)
COOH
(26)
NCO
(31)
OMe
(32)
(33)
·HCl
(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 la fórmula (23);

c) agregar el producto 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 la fórmula (24);

d) poner el producto 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 (25) 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 una base seleccionada de trietilamina o diisopropiletilamina y un solvente seleccionado de tolueno, 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 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);

2202
715

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

223/716

temperatura de -100°C a -20°C para producir los productos de adición de la fórmula (23);

c) agregar el producto 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 la fórmula (24);

d) poner el producto 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 (25) 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,

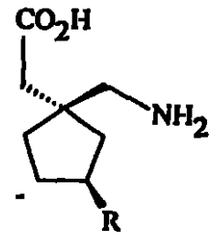
peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (33);

i) agregar el producto del Paso h) 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:

225 718

a) agregar un cianoacetato de etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21), en un solvente al que se le agrega ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla 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 para producir los productos de adición de la fórmula(23);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (24);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (R)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (25) como sal (R)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente 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 un solvente, al que se le agrega N,N-dimetilformamida (DMF), y agitar para producir el cloruro de ácido de la fórmula (34);

926
719

g) agregar el producto del Paso f) a una mecla de alcohol terc-butílico, un solvente al que se agregó una base de amina, 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 que se agregan 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 un solvente al que se agrega (trimetilsilil)dizaometano, y agitar para producir el éster de la fórmula (37);

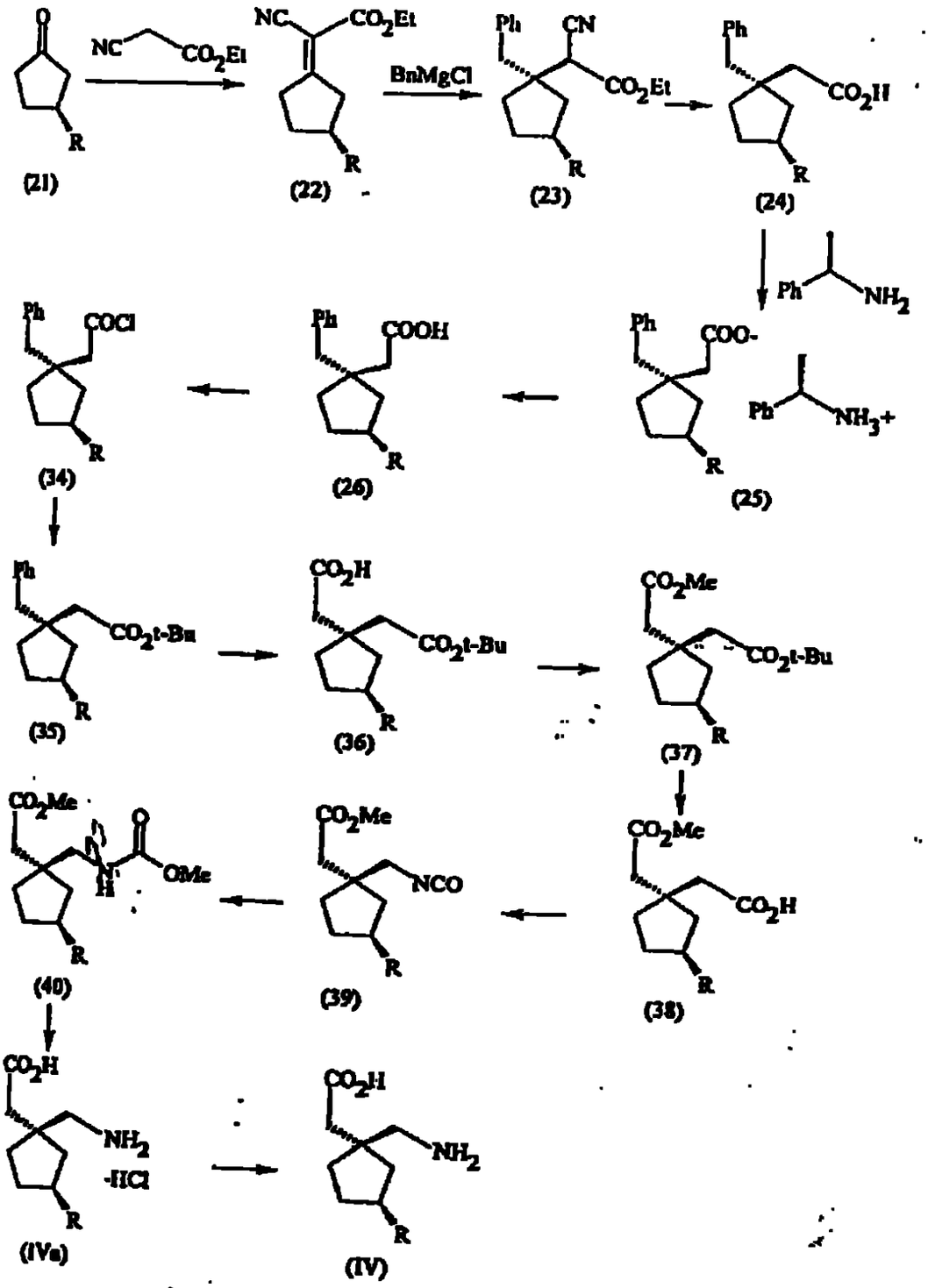
j) agregar un ácido a la mezcla del producto del Paso i) y un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (38);

k) agregar el producto del Paso j) una mezcla de una base de amina al que se le agrega difenilfosforil azida (DPPA) y agitar para producir el isocianato de la fórmula (39);

l) agregar el producto del Paso k) a un solvente al que se le agrega metanol y agitar para producir el carbamato de la fórmula (40);

m) agregar el producto del Paso l) aun solvente al que se le agrega ácido clorhídrico acuoso, 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 un medio conocido:


NC
CO2Et
R
(21)
(22)
BnMgCl
Ph
CN
(23)
CO2H
(24)
NH2
COO-
NH3+
(25)
COOH
(26)
COCl
(34)
CO2t-Bu
(35)
(36)
CO2Me
(37)
(38)
NCO
(39)
OMe
(40)
NH2
-HCl
(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 la fórmula (23);

c) agregar el producto 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 la fórmula (24);

d) poner el producto 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 (25) 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

230
723

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);

724 ~~31~~
200

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 l) 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

725

temperatura de -100°C a -20°C para producir los productos de adición de la fórmula (23);

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 la fórmula (24);

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 (25) 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,

726

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

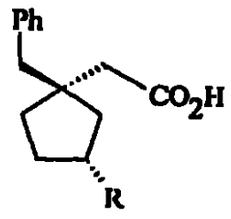
727

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 y el producto intermedio (39) formado reacciona además, sin aislación, con metanol.

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:

728
275

a) agregar un cianoacetato a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en un solvente, al que se le agregaron un ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla para producir el alqueno de la fórmula (2);

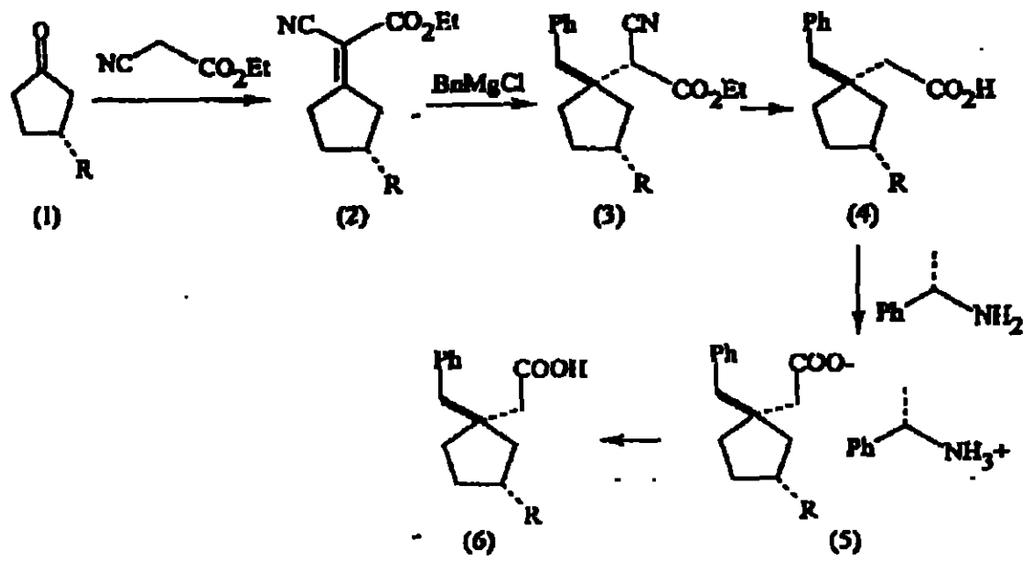
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco para producir los productos de adición de la fórmula(3);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (4);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (S)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como sal (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

729



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 etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o *n*-heptano, al que se le agregan ácido acético y β-alanina o acetato de amonio, y piperidina y agitar la mezcla a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el alqueno de la fórmula (2);

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

730

etílico a uan temperatura de -100°C a 110°C para producir los productos de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el ácido carboxílico de la fórmula (4);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina, en un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter de *terc*-butil metilo, tolueno o *n*-heptano para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal (S)-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 agregó agua, y agitar a una temperatura de -40°C a 115°C 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

731

ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, y sales farmacéuticamente aceptables de él, que comprende:

a) agregar un cianoacetato de etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en tolueno al que se le agrega ácido acético y acetato de amonio y calentar la mezcla a reflujo 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 -20°C, para producir el producto de adición de la fórmula (3);

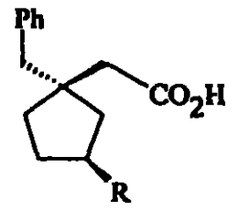
c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de hidróxido de potasio en etilenglicol y calentar la mezcla de 100°C a 200°C, para producir el producto de hidrólisis de la fórmula (4);

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

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6).

732

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 a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21), en un solvente, al que se le agregaron un ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla para producir el alqueno de la fórmula (22);

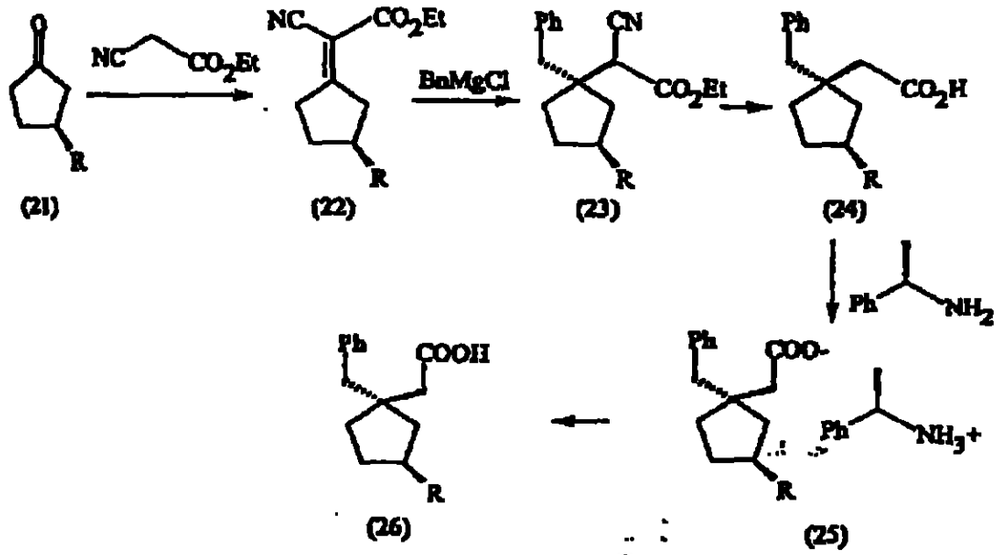
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco para producir los productos de adición de la fórmula(23);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (24);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (R)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (25) como sal (R)-α-metil-bencilamina;

733

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26).



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 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

739 AA
270

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 (23);

c) agregar el producto 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 la fórmula (24);

d) poner el producto 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 (25) como la sal de (R)-α-metil-bencilamina;

735

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);

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 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 la fórmula (23);

c) agregar el producto 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 la fórmula (24);

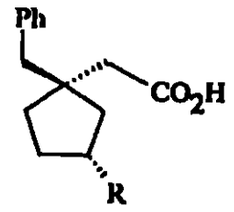
d) poner el producto del Paso c) precedente en contacto con (R)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar

736

la sal asi formada desde acetato de etilo para producir el diastereómero de la fórmula (25) 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).

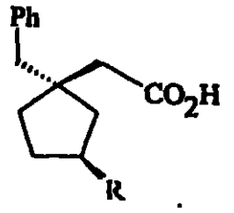
Además, la invención proporciona un intermedio clave de la fórmula (6)



(6)

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

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.

737

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 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 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 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 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 descriptos anteriormente.

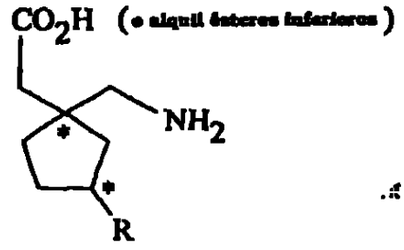
Además, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (26), en donde R es lo definido anteriormente, preparado de

738

acuerdo con cualquiera de los procesos descriptos anteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

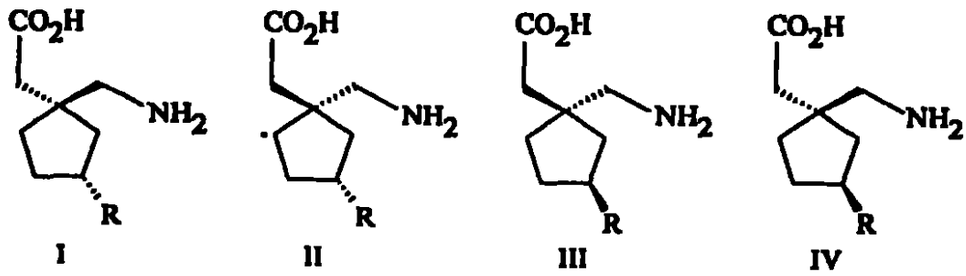
La presente invención es un proceso importante, ya que permite la síntesis de isómeros únicos; es una vía hacia los anillos de 5 miembros 3-sustituidos estereoespecíficos de la fórmula



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.

739

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



I II III 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.

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

* El símbolo de asterisco señala

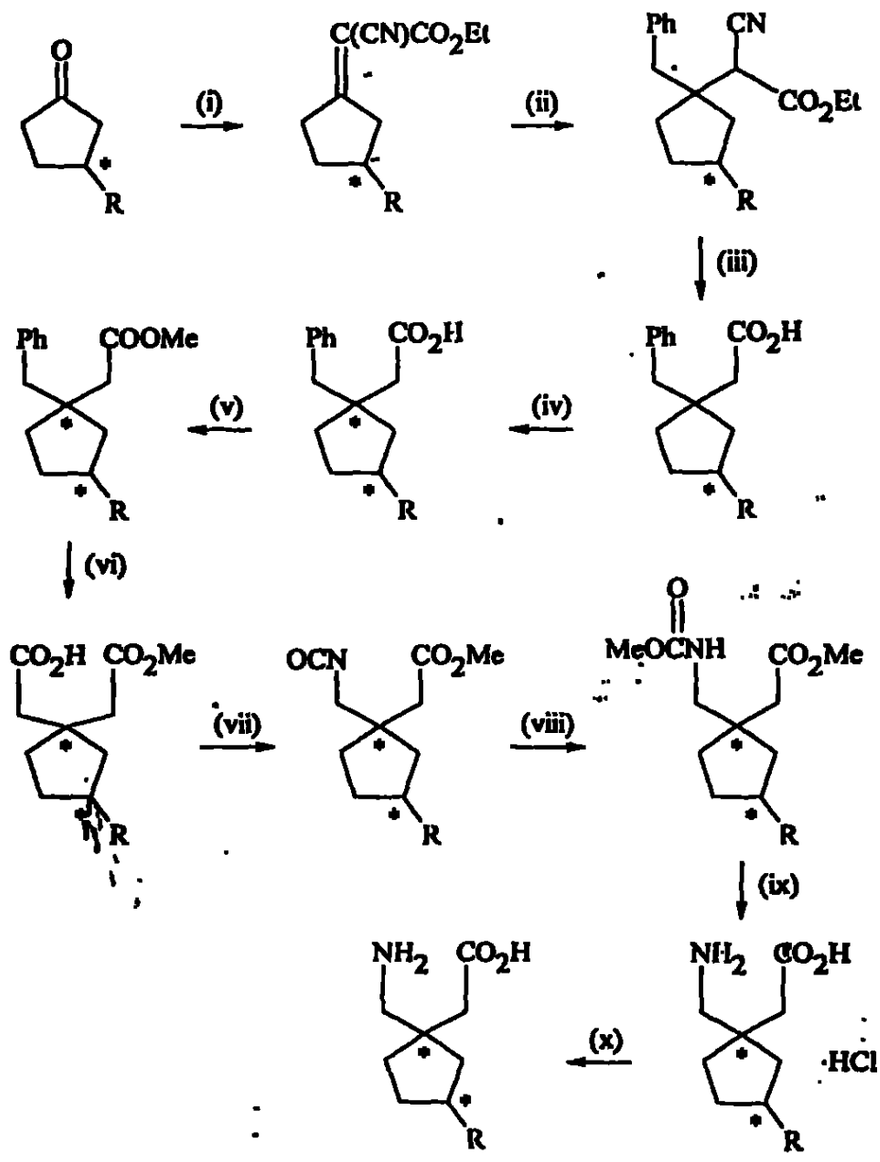
247 740

	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
$(CH_3)_3SiCHN_2$	Trimetilsilildiazometano
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	Espectroscopia de resonancia magnética protónica (nuclear)
IR	Espectroscopia 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 sílice 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;

744

(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 $NaIO_4$;

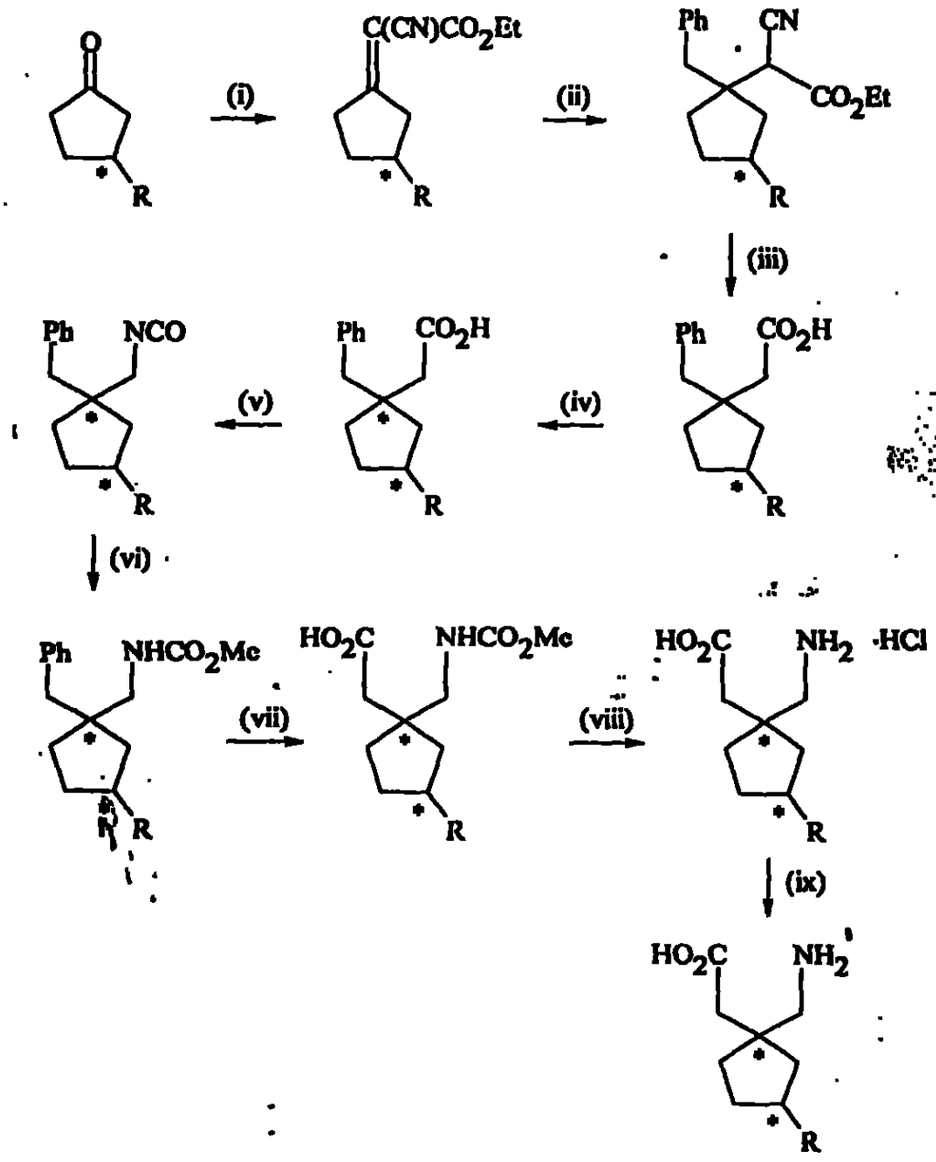
(vii) $(PhO)_2P(O)N_3$ y una base (ej., Et_3N);

(viii) MeOH;

(ix) hidrólisis usando HCl (aq);

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

Via 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;

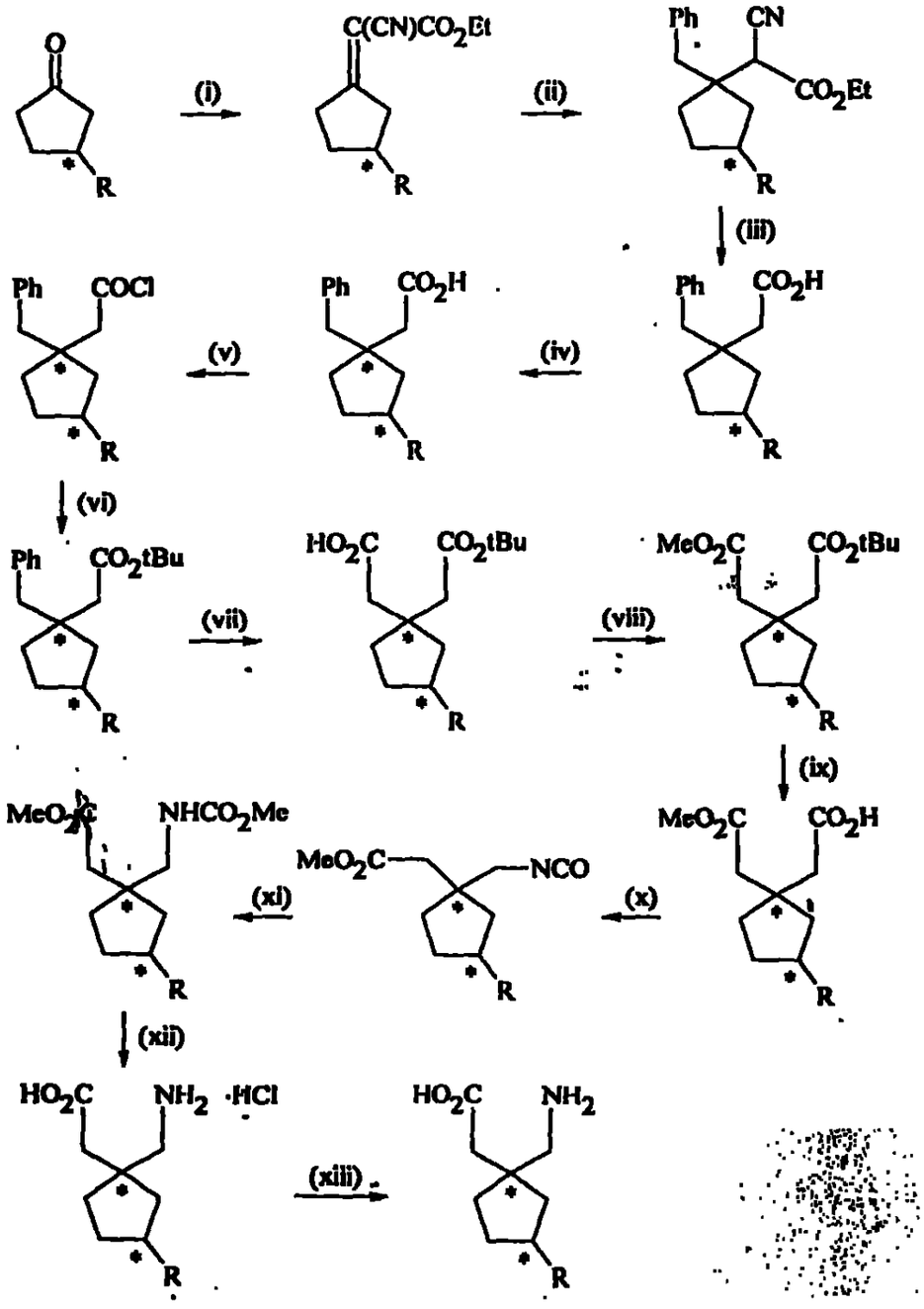
(vii) oxidación usando, por ejemplo, $RuCl_3$ y $NaIO_4$;

(viii) hidrólisis usando HCl (aq);

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

95A747

Via General C



256
748

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);

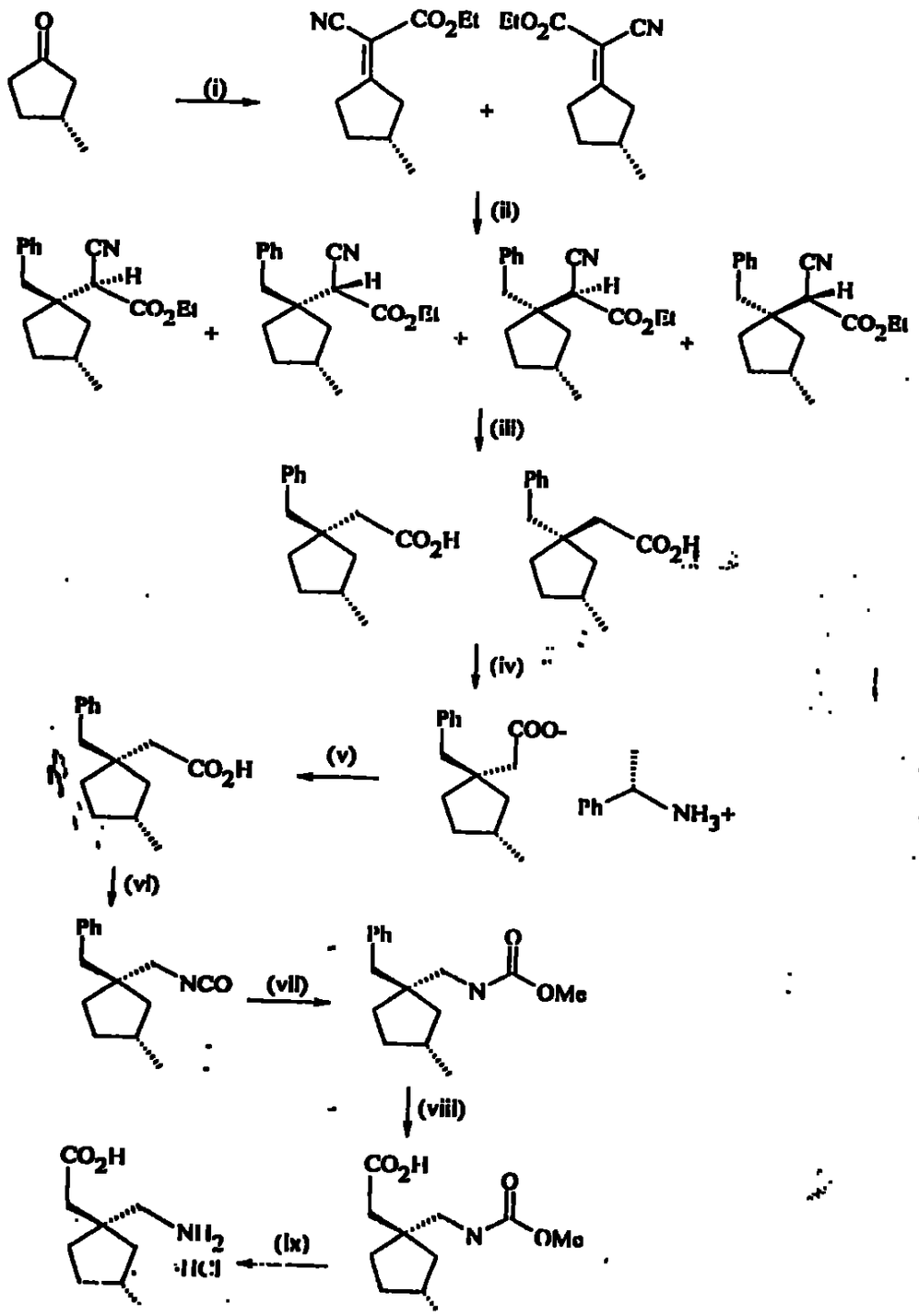
(xi) MeOH;

(xii) hidrólisis usando HCl (aq);

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

256
749

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 ácido (E y Z)-ciano((R)-3-metil-ciclopentilideno)-acético;

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

258
781

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%).

<u>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</u>

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

259
752

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

260
753

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 minutos, 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).

755/32

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

263
756

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).

757
764

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.

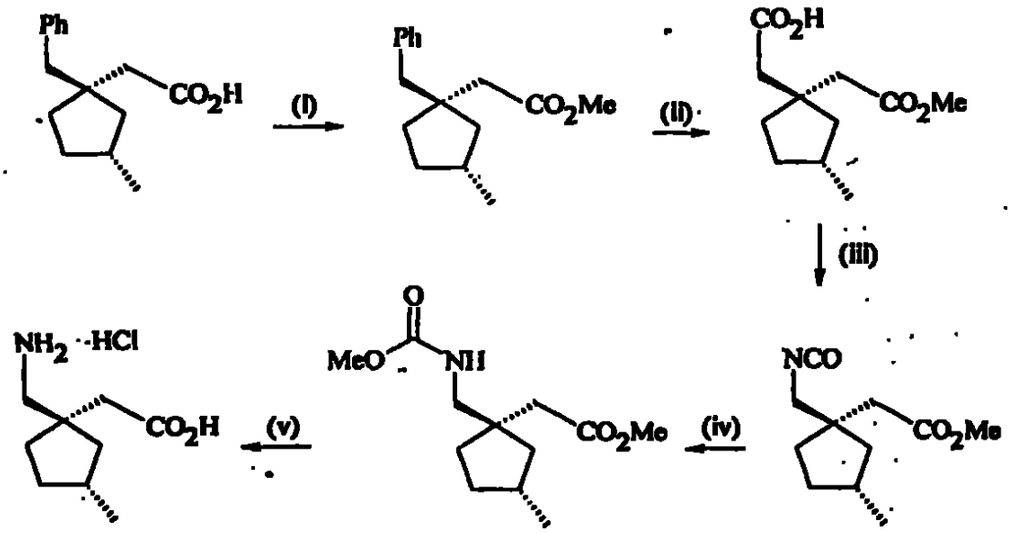
IR película delgada (cm^{-1}) 1710 (C=O);

^{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).

<u>Ácido ((1S,3R)-1-metoxicarbonilmetil-3-metil-ciclopentil)-acético</u>

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%).

<u>Metil ester del ácido ((1R,3R)-1-Isocianatometil-3-metilciclopentil)-acético</u>

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).

2769
762

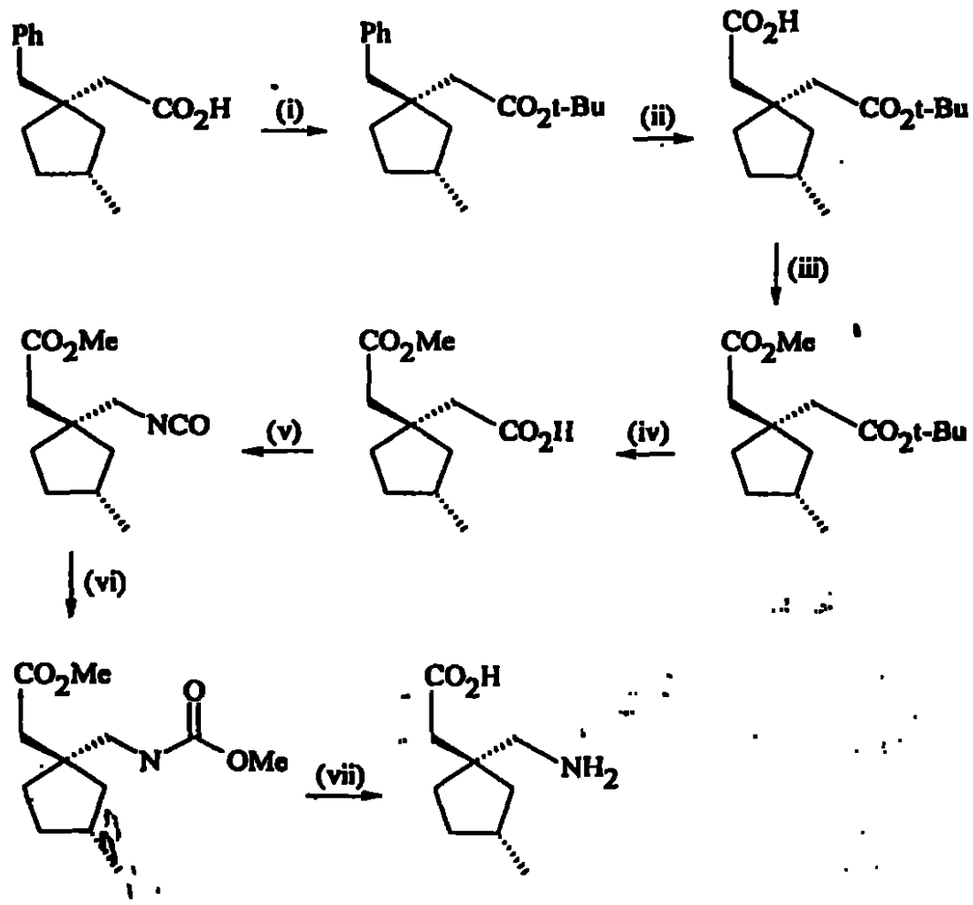
Clorhidrato del ácido ((1R,3R)-1-aminomtil-3-metil-ciclopentil)-acético

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.

764

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 acuoso 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);

9235
766

^{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 vacio. 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);

374
767

^{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 ambiénte. 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 vacio. 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);

275
768

^{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%).

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

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%);

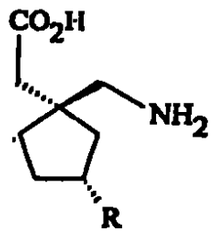
LCMS (Prodigy® ODS 3,50 mm x 4,6 mm de columna de id, 5% durante 2 minutos, 5%-50% durante 1,5 minuto de acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico)/agua (0,05% de ácido fórmico)) Tiempo de Retención = 0,92, 94% de; (Hallado: C, 49,5; H, 8,78; N, 6,37)

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

778
771

REIVINDICACIONES

1. 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 etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1) en un solvente, al que se le agregaron un ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla para producir el alqueno de la fórmula (2);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco para producir los productos de adición de la fórmula(3);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (4);

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol. No. 2639 Minjusticia 1.991

772

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (S)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como sal (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

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

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agregan 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, un solvente al que se agrega una difenilfosforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula (9);

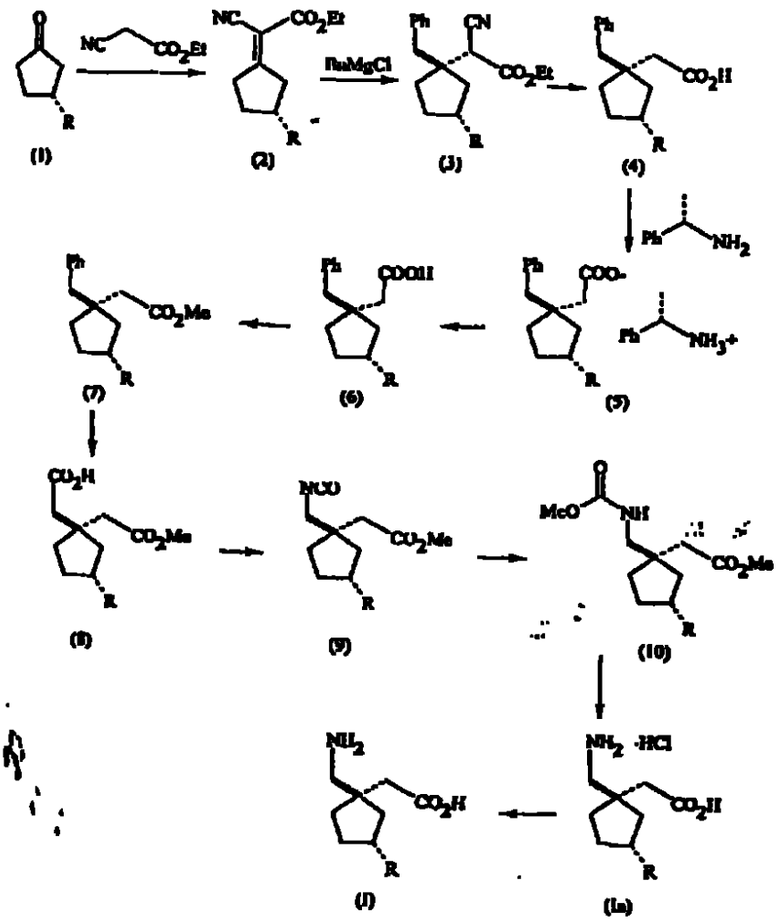
i) agregar el producto del Paso h) a un solvente al que se le agrega metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula (10);

j) agregar el producto del Paso i) a una mezcla de un solvente al que se agrega ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un compuesto de la fórmula Ia;

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

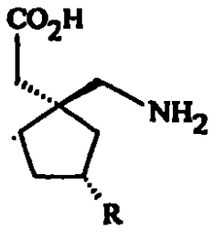
29973

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 para la preparación de un compuestos de la Fórmula I

SERGIO EL EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



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 etilo de la fórmula (1), en un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o *n*-heptano, al que se le agregan ácido acético y β-alanina o acetato de amonio, y piperidina y agitar la mezcla a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el alqueno de la fórmula (2);

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 a uan temperatura de -100°C a 110°C para producir los productos de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor Público
Resol No 2839 Minjusticia 1991

775

de 25°C a 250°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (4);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina, en un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter de *terc*-butil metilo, tolueno o *n*-heptano para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal (S)-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 agregó agua, y agitar a una temperatura de -40°C a 115°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

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 que 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 (7);

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agrega 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);

SERGIO EFEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

776/89

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano, o *n*-heptano, al que se agrega difenilfosforil azida (DPPA), y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el isocianato de la fórmula (9);

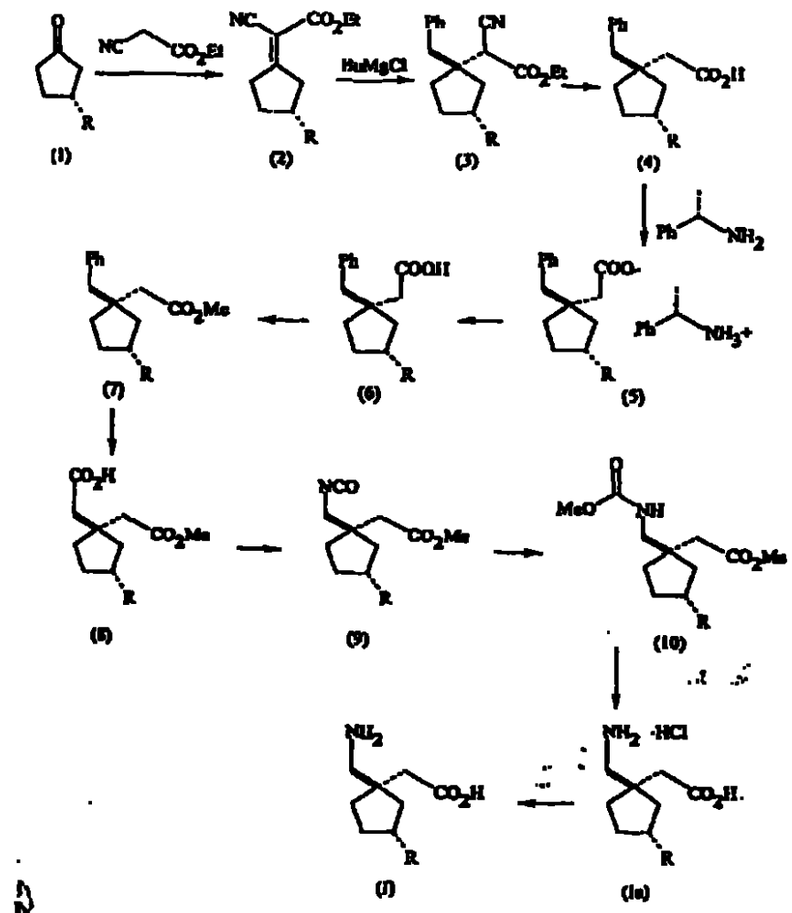
i) agregar el producto del Paso h) a un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xileno o *n*-heptano, al que se le agrega metanol, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el carbamato de la fórmula (10);

j) agregar el producto del Paso i) a un solvente seleccionado de agua, ácido acético o 1,4-dioxano, al que se le agrega 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;

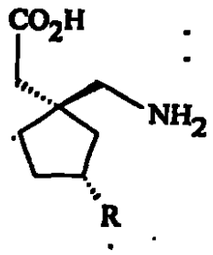
k) convertir el producto del Paso j) en un compuesto de la fórmula I; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por un medio conocido.

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

384
777



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



I

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

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 etilo de la fórmula (1), en tolueno al que se le agrega ácido acético y acetato de amonio y calentar la mezcla a reflujo 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 20°C, para producir el producto de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el producto de hidrólisis de la fórmula (4);

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

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de yodometano, en diclorometano, cloroformo, al que se agregó 1,8-

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

779

diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y agitar para producir el éster de la fórmula (7);

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agrega agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (8);

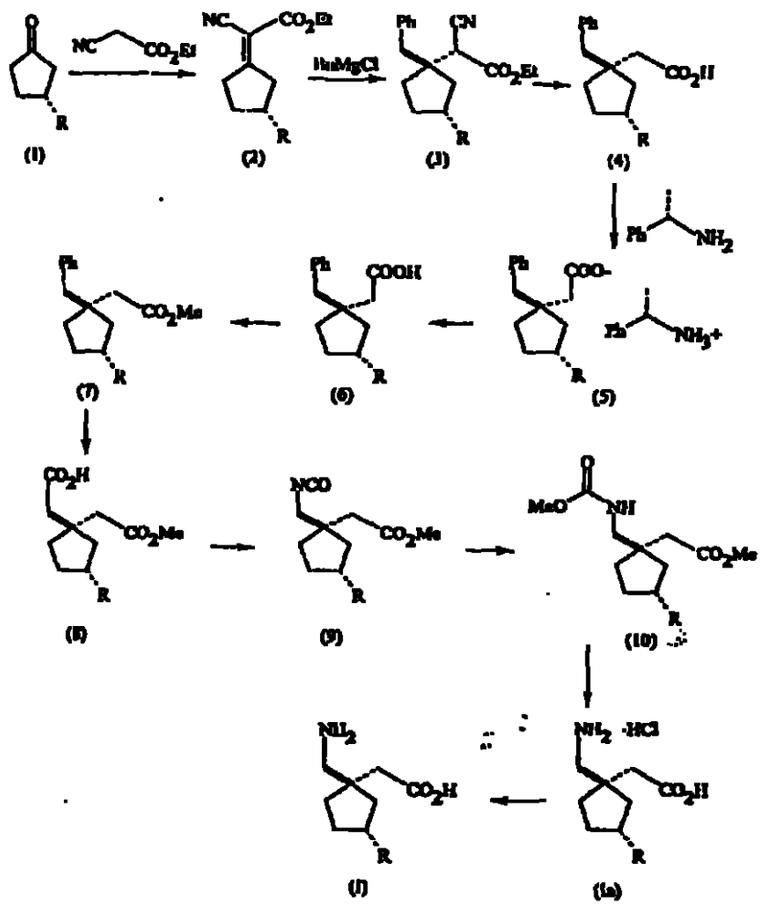
h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de trietilamina y tolueno al que se agrega difenilfosforil azida (DPPA), y refluir para producir el isocianato de la fórmula (9);

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 1,4-dioxano, al que se le agrega 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.

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

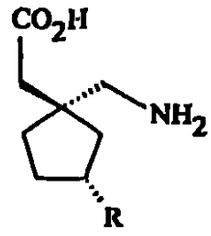


4. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque el producto intermedio (9) reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la fórmula (10).

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

781

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 etilo de la fórmula (1), en un solvente al que se le agrega ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla para producir el alqueno de la fórmula (2);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco para producir los productos de adición de la fórmula(3);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (4);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (S)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como sal (S)-α-metil-bencilamina;

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de una base de amina, un solvente al que se agrega una difenilfosforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula (11);

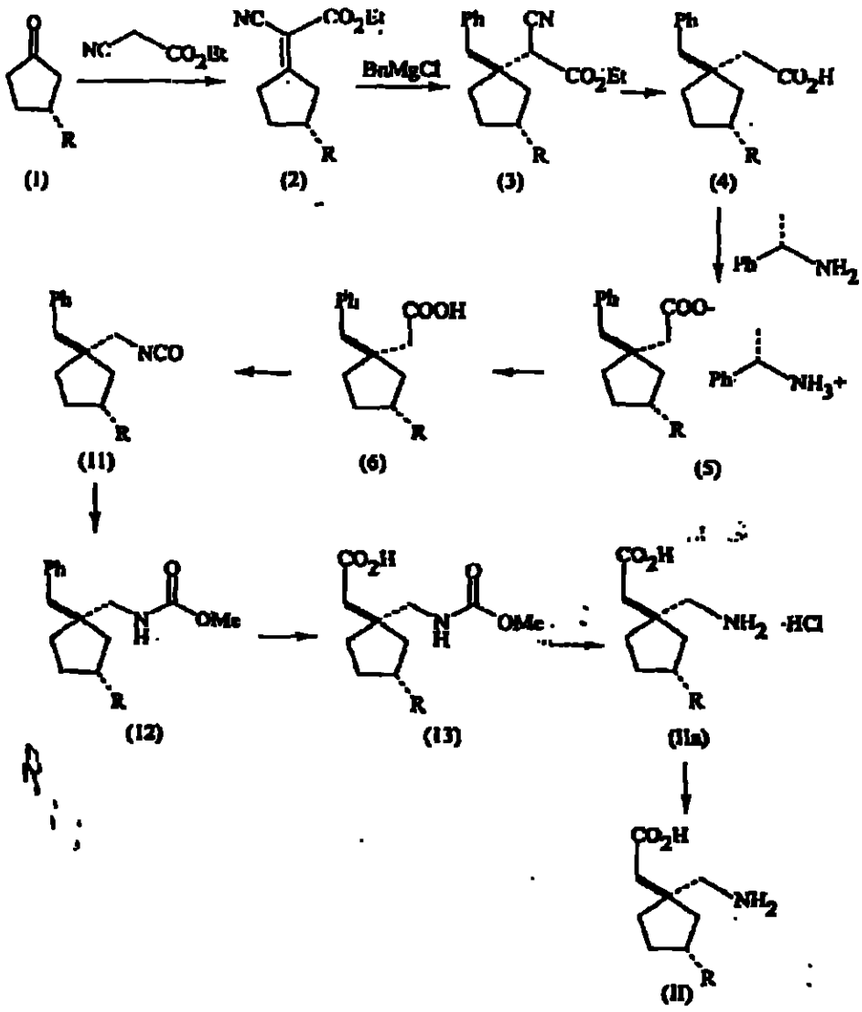
g) agregar el producto del Paso f) a un solvente al que se le agrega metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula (12)

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, a la que se agregan 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 un solvente al que se agrega ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un compuesto de la fórmula IIa;

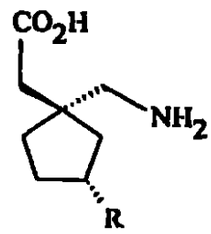
k) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la fórmula II; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por un medio conocido:

SERGIO EXEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor Intérprete Oficial
Resol. No 2839 Minjusticia 1991



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

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



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 etilo de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o *n*-heptano, al que se le agregan ácido acético y β-alanina o acetato de amonio, y piperidina y agitar la mezcla a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el alqueno de la fórmula (2);

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 ,a uan temperatura de -100°C a 110°C para producir los productos de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el ácido carboxílico de la fórmula (4);

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

785
792

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina, en un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a una temperatura de -40°C a 105°C y recristalizar la sal así formada de un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetronitilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de *terc*-butil metilo, tolueno o *n*-heptano para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal (S)-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 agregó agua, y agitar a una temperatura de -40°C a 115°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina y diisopropiletilamina, un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, tetrahidrofurano, o *n*-heptano, al que se agrega difenilfosforil azida (DPPA), y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el isocianato de la fórmula (11);

g) agregar el producto del Paso f) a un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xileno o *n*-heptano, al que se le agrega metanol, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el carbamato de la fórmula (12);

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

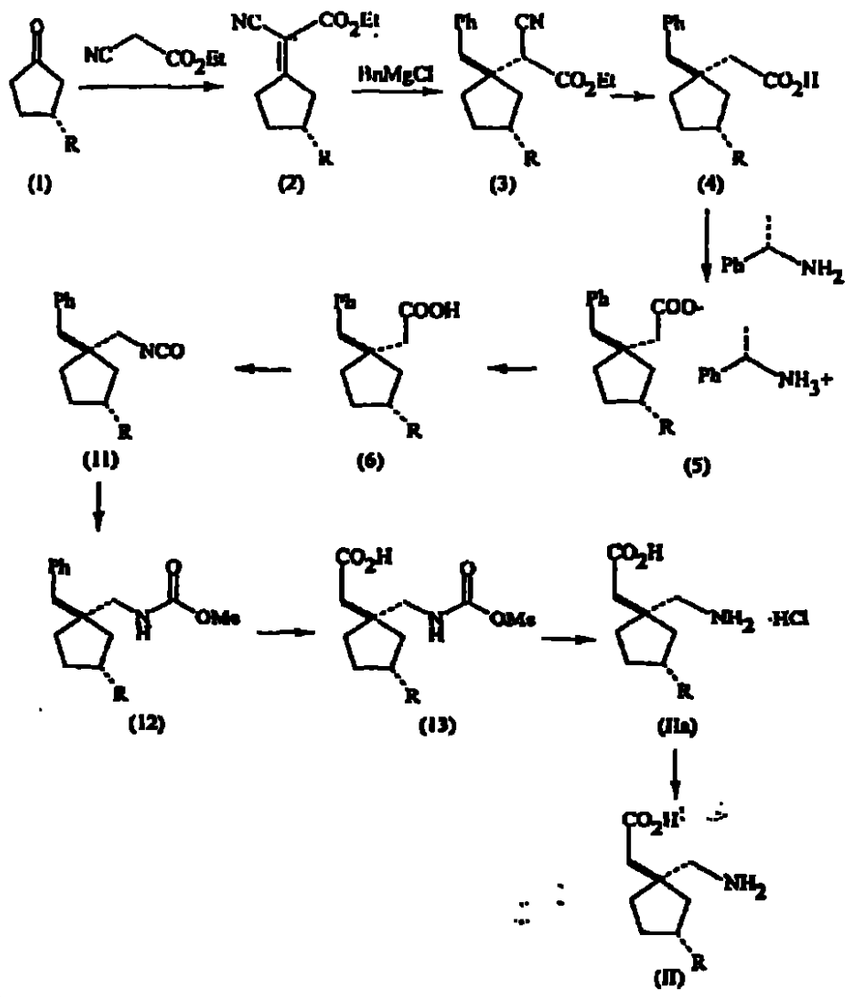
h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agregan agua, peryodato de sodio y cloruro de rutenio(III) y agitar a una temperatura de -40°C a 80°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (13);

i) agregar el producto del Paso h) a un solvente seleccionado de agua, ácido acético o 1,4-dioxano, al que se le agrega 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;

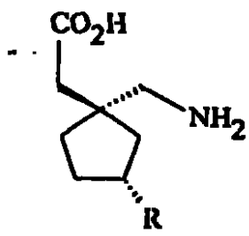
k) convertir el producto del Paso i) en un compuesto de la fórmula II; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por un medio conocido.

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor Público Nacional
Resol. No. 2839 Marjusticia : 991

787
799



7. 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:

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

788
795

a) agregar un cianoacetato de etilo a una mezcla de ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en tolueno al que se le agrega ácido acético y acetato de amonio y calentar la mezcla a reflujo 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 -20°C, para producir el producto de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el producto de hidrólisis de la fórmula (4);

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

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de trietilamina y tolueno al que se agrega difenilfosforil azida (DPPA), y refluir para producir el isocianato de la fórmula (11);

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

789

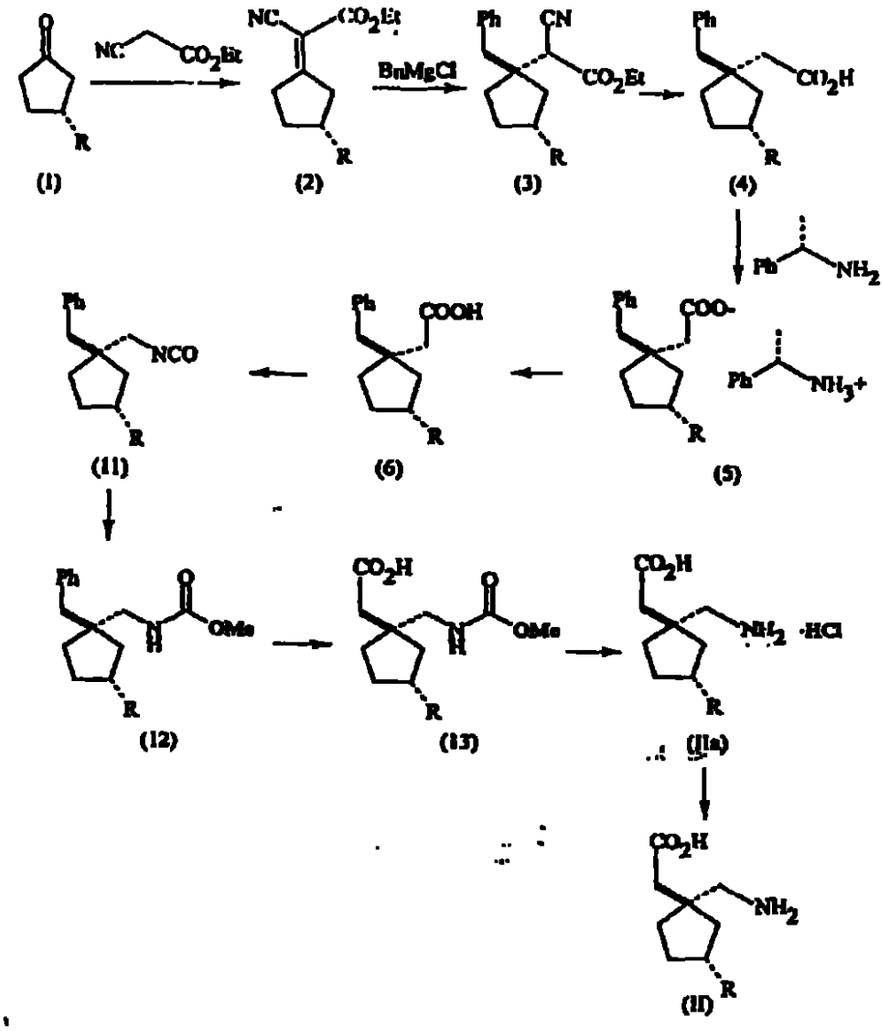
g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de metanol y tolueno, y refluir para producir el carbamato de la fórmula (12);

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agrega 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 1,4-dioxano, al que se le agrega 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 por un medio conocido.

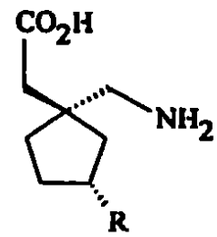
SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



8. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 5, caracterizado porque el producto intermedio (11) formado reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la fórmula (12).

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

SERGIO EUSTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



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 etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en un solvente al que se le agrega ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla para producir el alqueno de la fórmula (2);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco para producir los productos de adición de la fórmula(3);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (4);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (S)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como sal (S)-α-metil-bencilamina;

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Resol. No 2839 Marzo/91 1.991

792
799

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

f) agregar cloruro de oxalilo a una mezcla del producto del Paso e), y un solvente, al que se le agrega 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 al que se agregó una base de amina, y agitar para producir el éster de la fórmula (15);

h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agregan 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 un solvente al que se agrega (trimetilsilil)dizaometano, y agitar para producir el éster de la fórmula (17);

j) agregar un ácido a la mezcla del producto del paso i) y un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (19);

k) agregar el producto del Paso j) una mezcla de una base de amina al que se le agrega difenilfosforil azida (DPPA) y agitar para producir el isocianato de la fórmula (19);

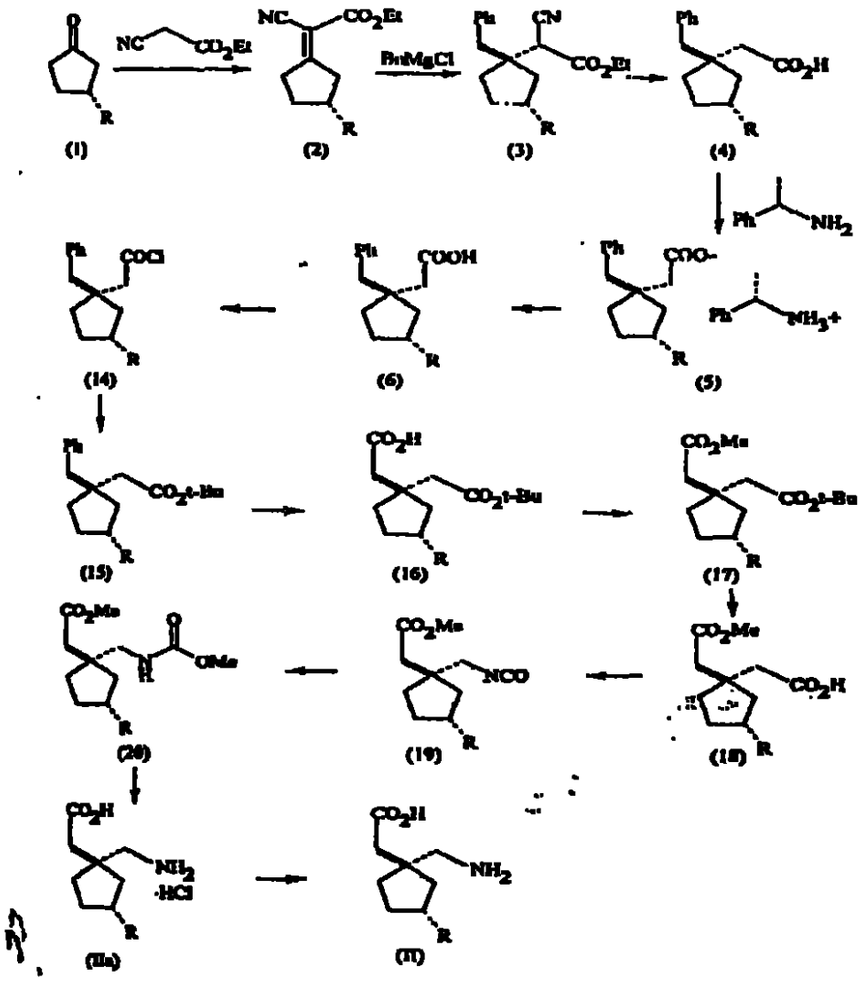
SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

l) agregar el producto del Paso k) a un solvente al que se le agrega metanol y agitar para producir el carbamato de la fórmula (20);

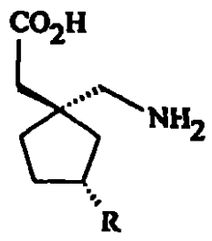
m) agregar el producto del Paso l) aun solvente al que se le agrega ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un compuesto de la fórmula IIa;

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 un medio conocido:

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



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



II

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

795
802

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

a) agregar un cianoacetato de etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o *n*-heptano, al que se agregan 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 (2);

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 a uan temperatura de -100°C a 110°C para producir los productos de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el ácido carboxílico de la fórmula (4);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina, en un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano

SERGIO ELEUTERIO CATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

796
803

a una temperatura de -40°C a 105°C y recristalizar la sal así formada de un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetronitilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de *terc*-butil metilo, tolueno o *n*-heptano para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal (S)-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 agregó agua, y agitar a una temperatura de -40°C a 115°C 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,

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

797
804

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);

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);

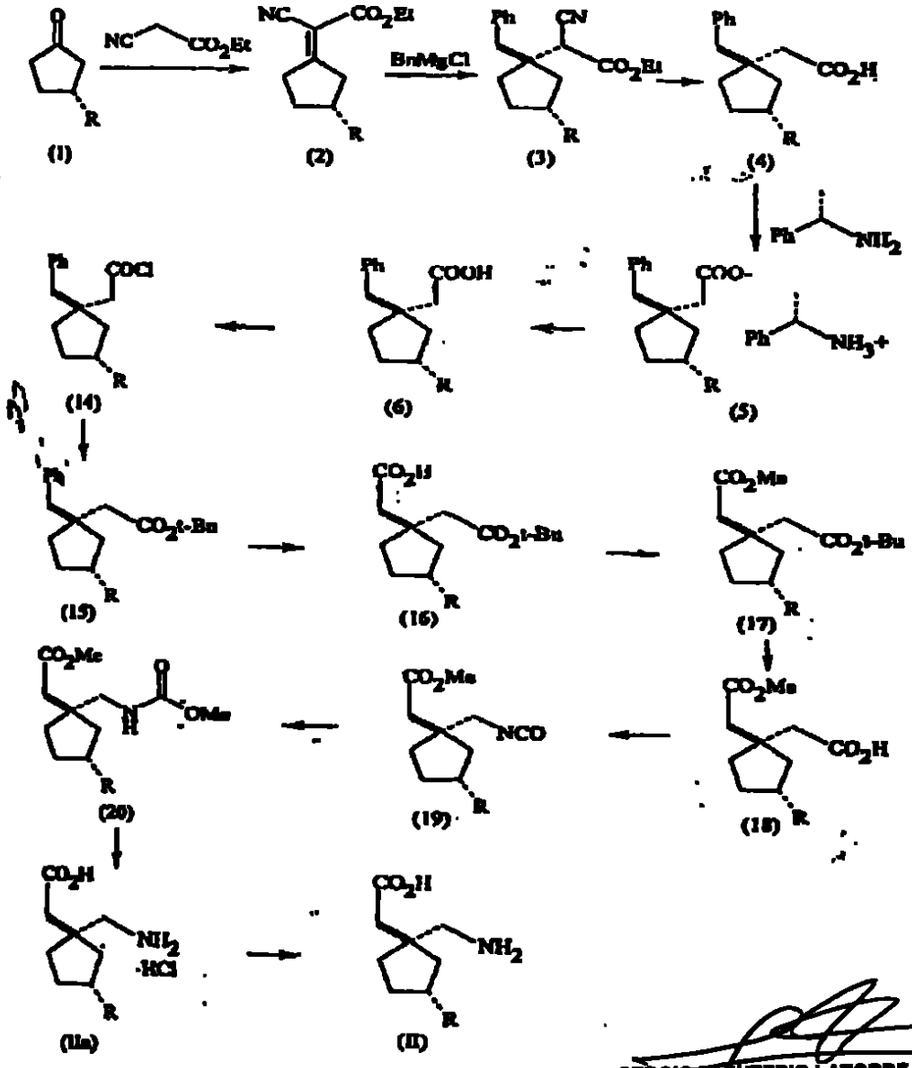
l) agregar el producto del Paso k) a una mezcla de un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos o n-heptano, y metanol, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C, para producir el carbamato de la fórmula (20);

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

798
805

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

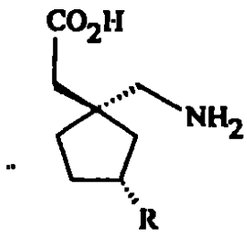
n) convertir el producto del Paso m) en un compuesto de la fórmula II, y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por medios conocidos.



SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

779

11. 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 etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en tolueno al que se le agrega ácido acético y acetato de amonio y calentar la mezcla a reflujo para producir el alqueno de la fórmula (2);

b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de clorurd de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco de -100°C a -20°C, para producir el producto de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el producto de hidrólisis de la fórmula (4);

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

SERGIO EL[illegible] TORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

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

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico 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);

j) agregar ácido 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 y tolueno, al que se agrega difenilfosforil azida

SERGIO EL BOTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

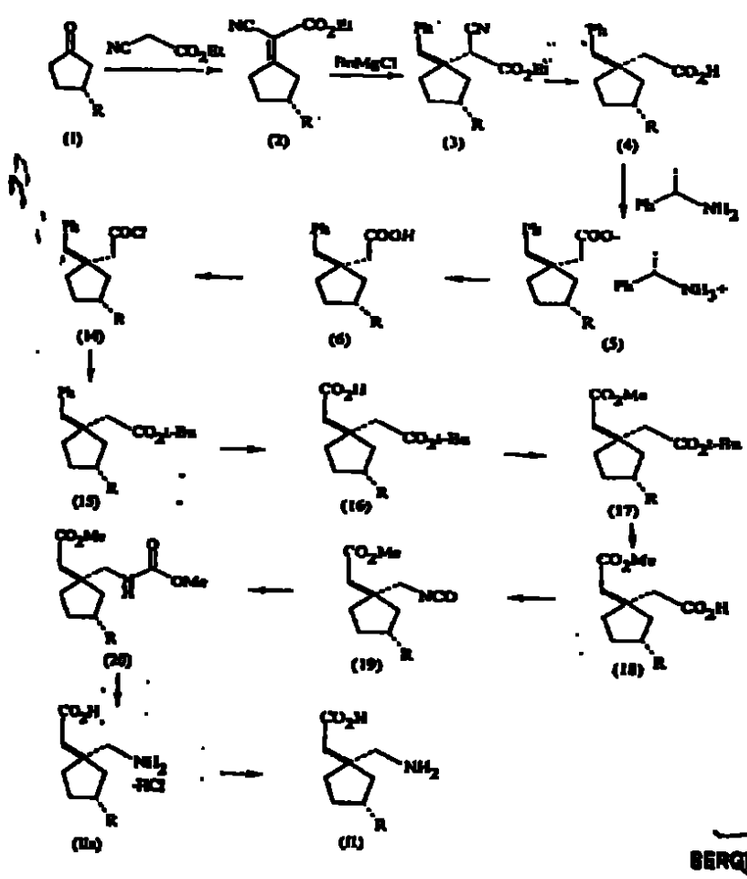
801

(DPPA) 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.



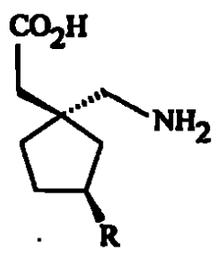
SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

12. 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) .

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, y el producto intermedio (19) formado, reacciona además, sin aislación, con metanol.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula III



III

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2639 Minjusticia 1.991

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 a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21), en un solvente, al que se le agregaron un ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla 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 para producir los productos de adición de la fórmula(23);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (24);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (R)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (25) como sal (R)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26);

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

SERGIO EL ESTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

809 gk
280

g) agregar el producto del Paso f) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agregan 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, un solvente al que se agrega una difenilfosforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula (29);

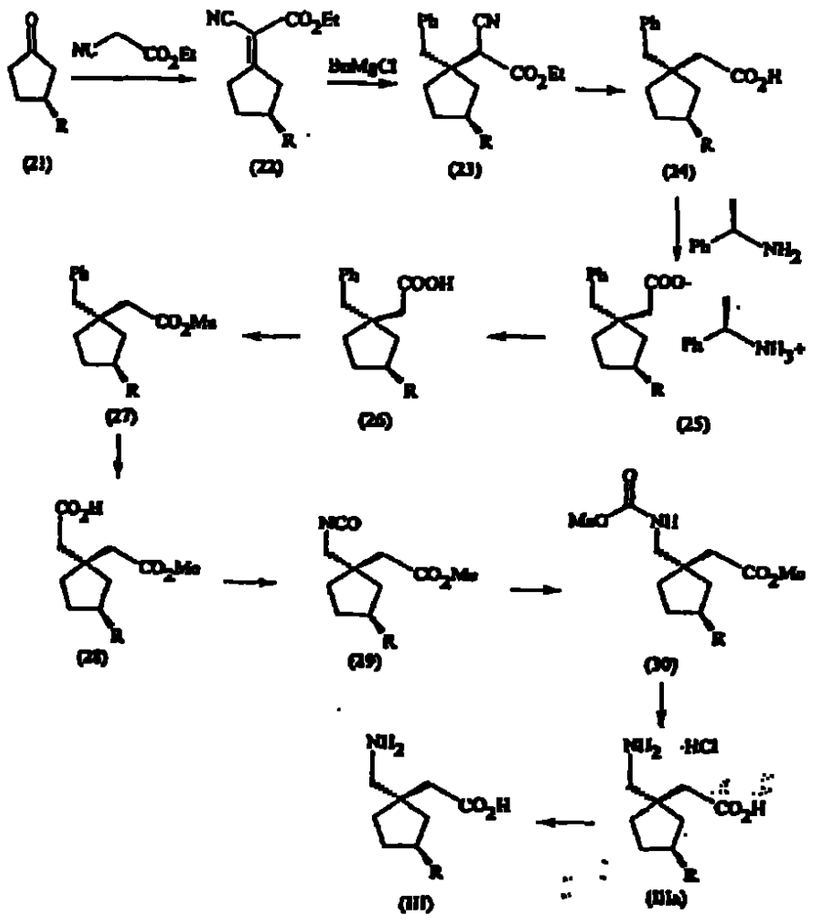
i) agregar el producto del Paso h) a un solvente al que se le agrega metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula (30);

j) agregar el producto del Paso i) a una mezcla de un solvente al que se agrega ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un compuesto de la fórmula IIIa;

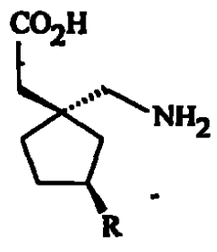
k) convertir el producto del Paso j) en un compuesto de la fórmula III; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por un medio conocido:

SERGIO EUSUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

805 870



16. 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:

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

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 (23);

c) agregar el producto 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 la fórmula (24);

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

SERGIO EUCUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

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 (25) 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

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

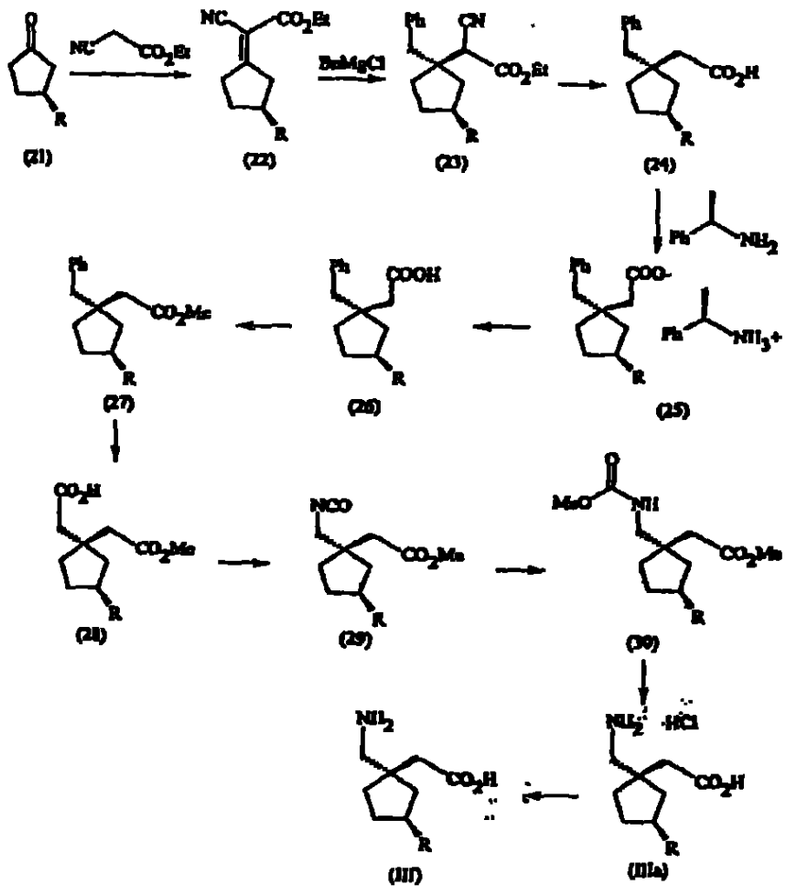
agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el isocianato de la fórmula (29);

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);

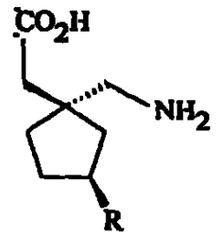
j) agregar el producto del Paso i) a un solvente seleccionado de agua, ácido acético o 1,4-dioxano al cual se agregó ácido clorhídrico acuoso a una concentración de 0,01 M a 12 M, y agitar a una temperatura de 0°C a 115°C para producir un compuesto de la Fórmula IIIa;

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.

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



17. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula III



III

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

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 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 la fórmula (23);

c) agregar el producto 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 la fórmula (24);

d) poner el producto 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 (25) 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);

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

811

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);

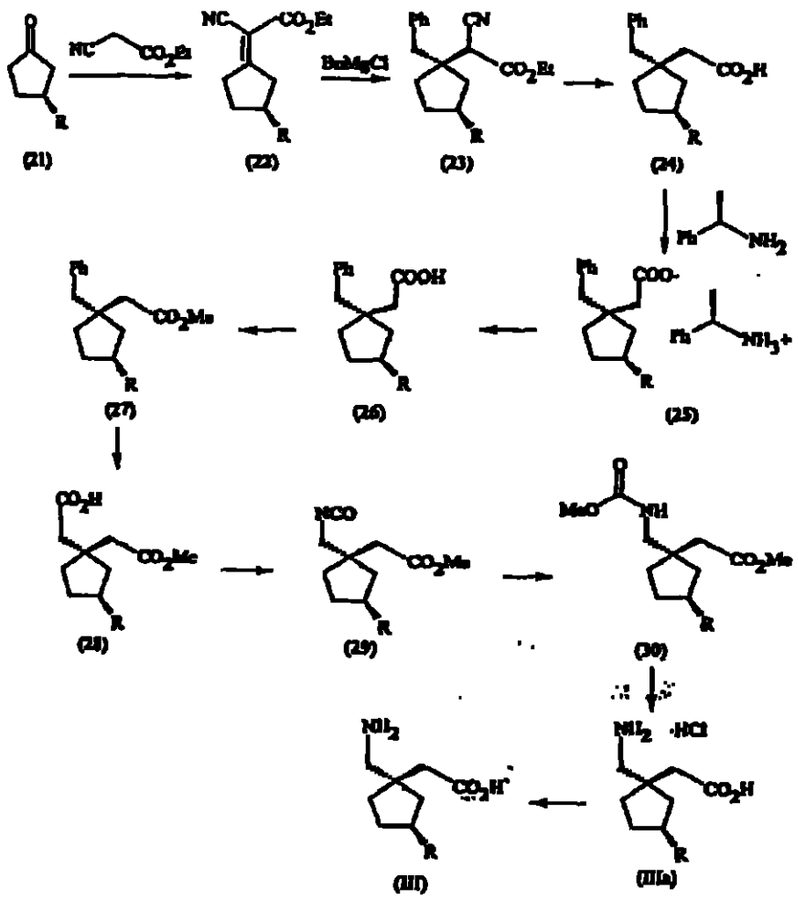
h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de trietilamina y tolueno al cual se agregó difenilfosforil azida (DPPA) y refluir para producir el isocianato de la fórmula (29);

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.

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

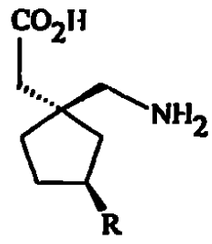


18. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 15, caracterizado porque el producto intermedio (29) formado, reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la fórmula (30).

19. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV

SERGIO EZEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

820
813



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 a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula. (21), en un solvente, al que se le agregaron un ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla 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 para producir los productos de adición de la fórmula(23);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (24);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (R)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (25) como sal (R)-α-metil-bencilamina;

SERGIO EL FUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

814
2907

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26);

f) agregar el producto del Paso e) a una mezcla de una base de amina, un solvente al que se agrega una difenilfosforil azida (DPPA), y agitar para producir el isocianato de la fórmula (31);

g) agregar el producto del Paso f) a un solvente al que se le agrega metanol, y agitar para producir el carbamato de la fórmula (32);

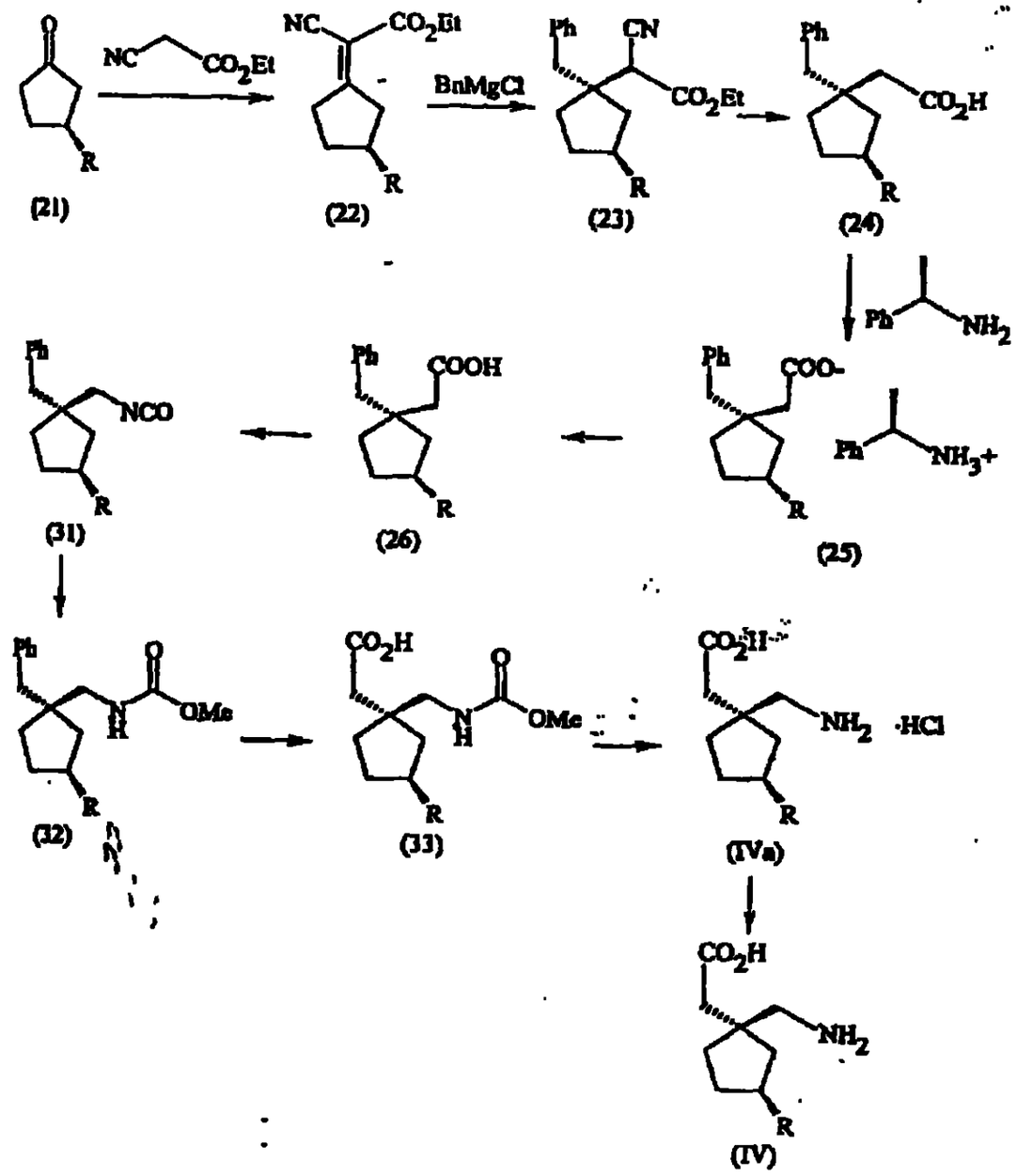
h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo, al que se agregan agua, peryodato de sodio y cloruro de rutenio(III) y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (33);

i) agregar el producto del Paso h) a un solvente al que se agrega ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un compuesto de la fórmula IVa;

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

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

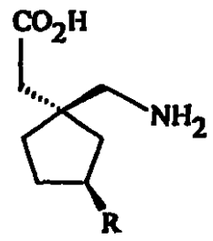
815
822



20. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula IV

SERGIO EL EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

816
823



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 la fórmula (23);

c) agregar el producto 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-

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

dioxano, o dietilenglicol y agitar la mezcla a una temperatura de 25°C a 250°C para producir los ácidos carboxílicos de la fórmula (24);

d) poner el producto 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 (25) 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 una base sdeleccionada de trietilamina o diisopropiletilamina y un solvente seleccionado de tolueno, 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 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

SERGIO EUCLIDES LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

818
875

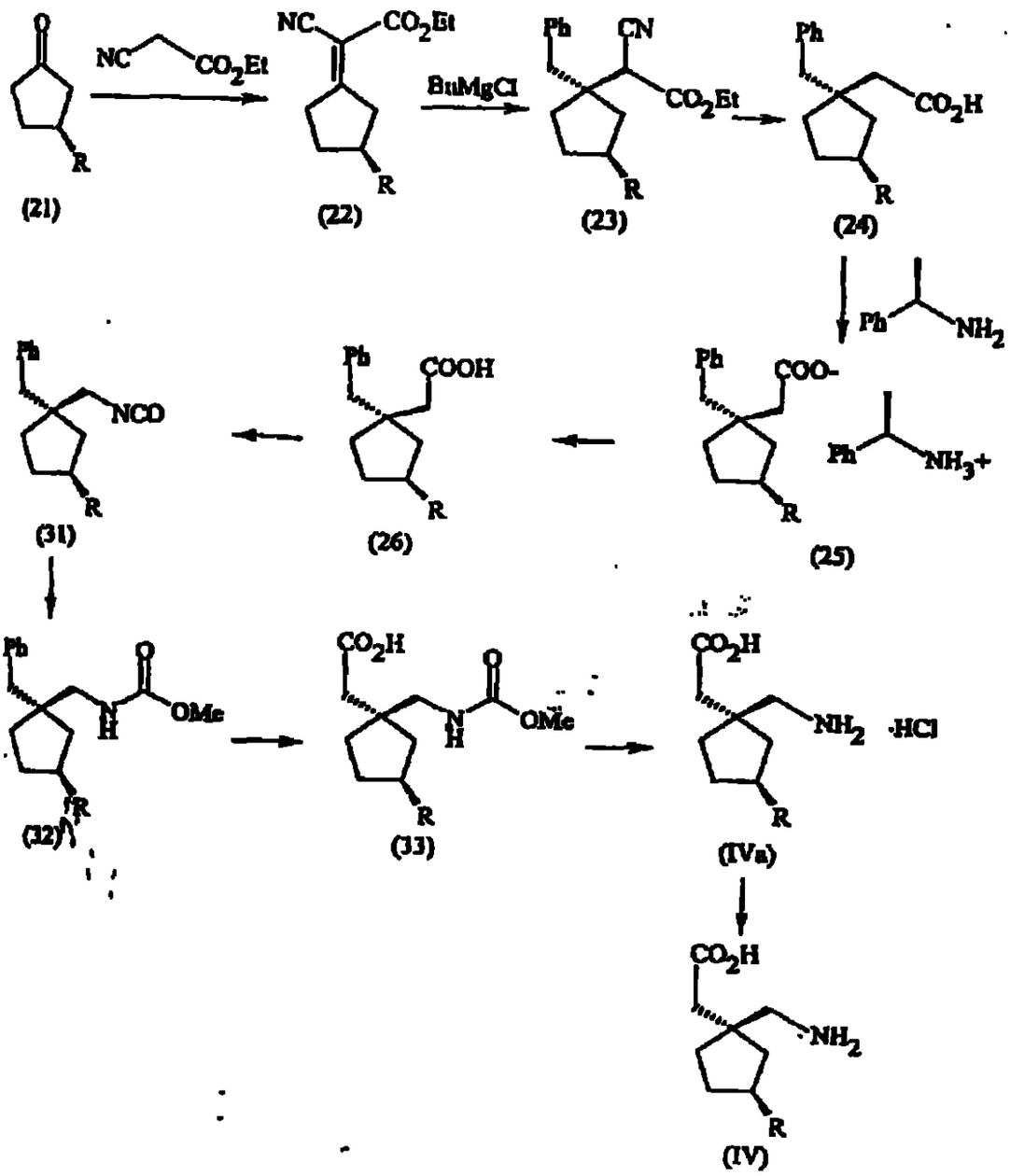
metanol, y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el carbamato de la fórmula (32);

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;

k) 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.

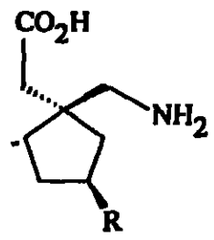
SERGIO EL EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

820
827

21. 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 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 la fórmula (23);

c) agregar el producto 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 la fórmula (24);

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

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

821/2

la sal así formada desde acetato de etilo para producir el diastereómero de la fórmula (25) 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);

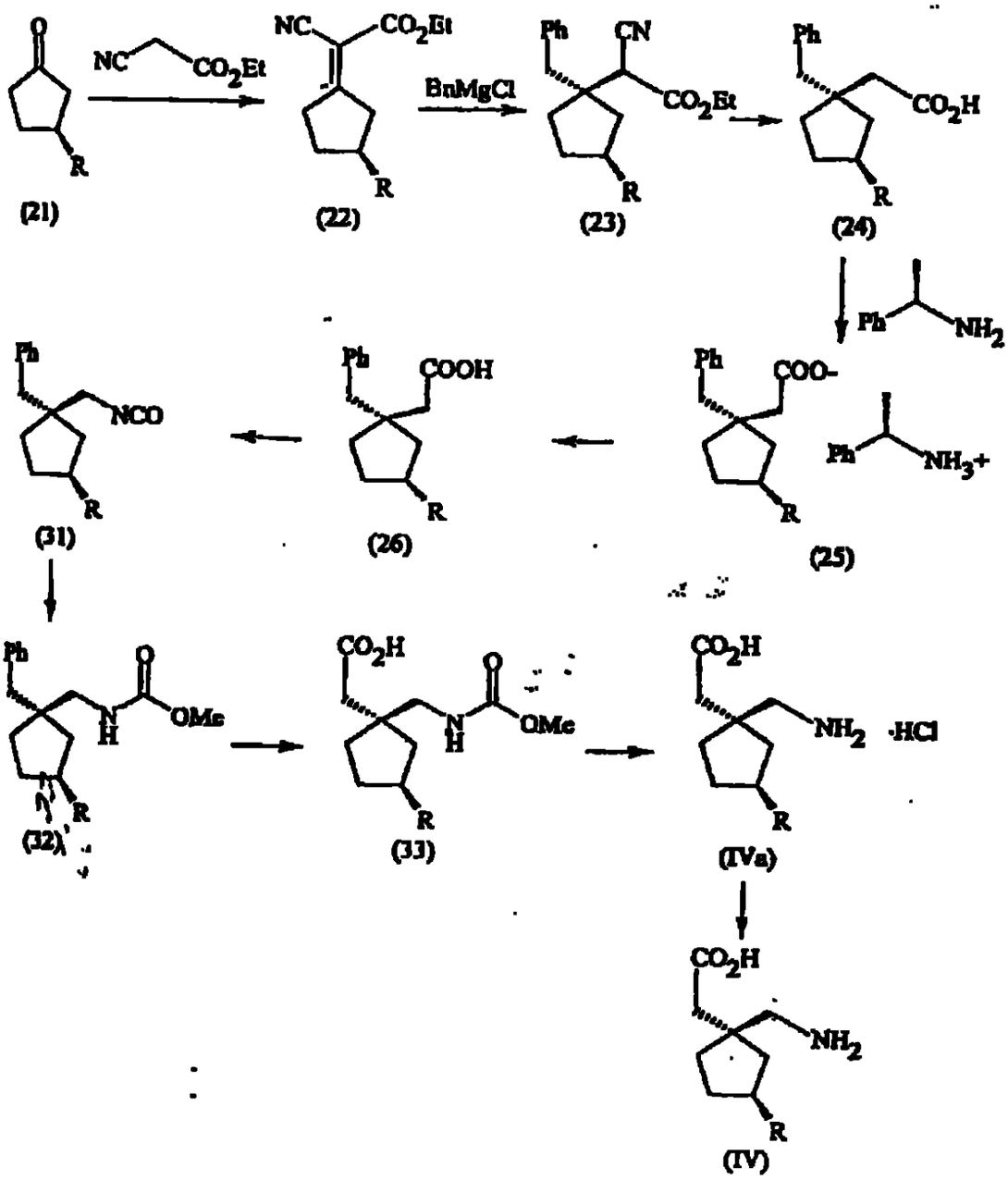
h) agregar el producto del Paso g) a una mezcla de tetracloruro de carbono y acetonitrilo al cual se agregó agua, peryodato de sodio, y cloruro de rutenio(III), y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (33);

i) agregar el producto del Paso h) 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.

SERGIO EZEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

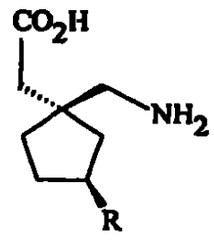
822



SERGIO EL BUTERIO CATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

22. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 19, caracterizado porque el producto intermedio (31) formado, reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la fórmula (32).

23. 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 etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21), en un solvente al que se le agrega ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla 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 para producir los productos de adición de la fórmula(23);

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (24);

d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (R)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (25) como sal (R)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente 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 un solvente, al que se le agrega 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 mecla de alcohol terc-butílico, un solvente al que se agregó una base de amina, 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 que se agregan 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 un solvente al que se agrega (trimetilsilil)dizaometano, y agitar para producir el éster de la fórmula (37);

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

825-95

j) agregar un ácido a la mezcla del producto del Paso i) y un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (38);

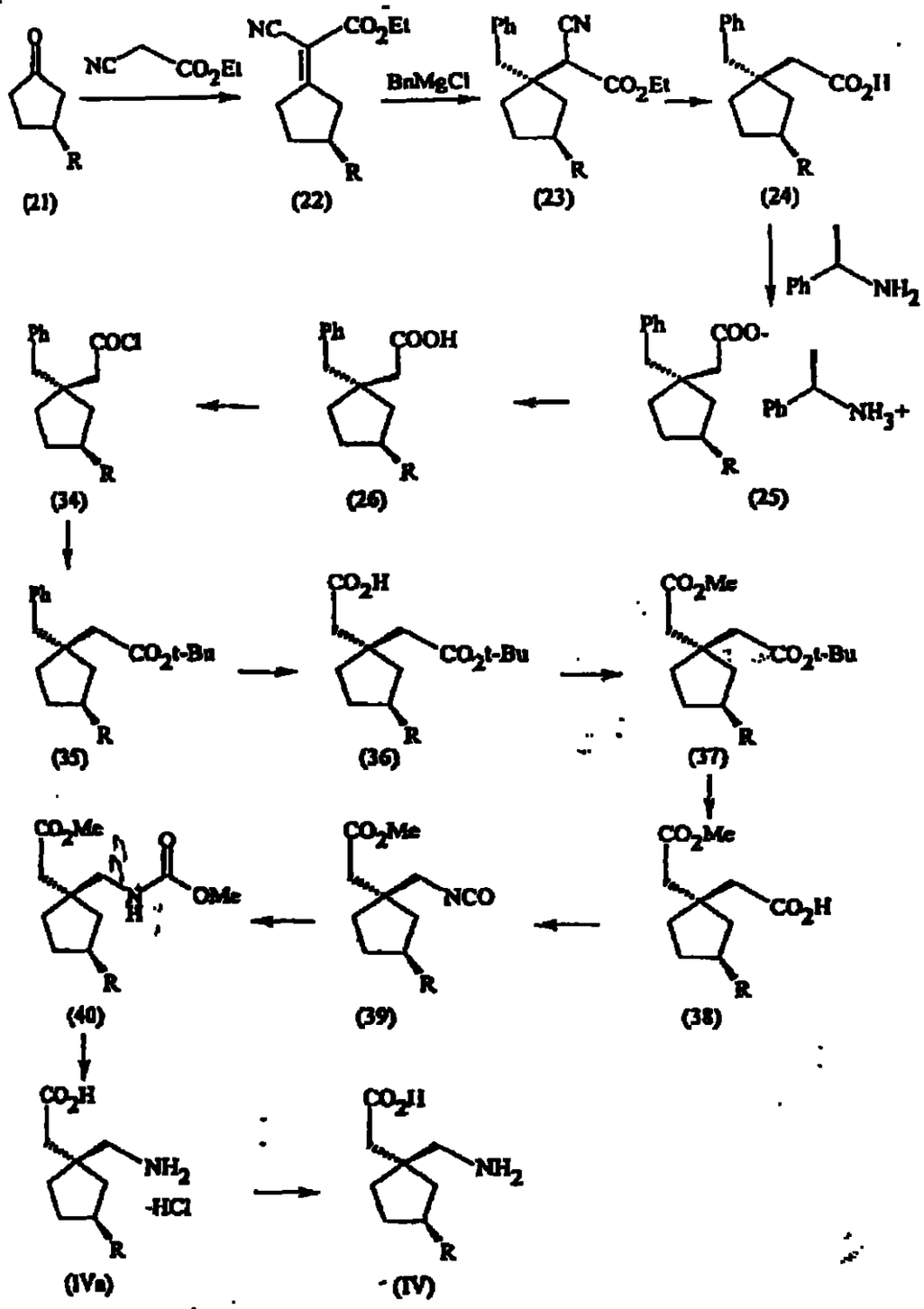
k) agregar el producto del Paso j) una mezcla de una base de amina al que se le agrega difenilfosforil azida (DPPA) y agitar para producir el isocianato de la fórmula (39);

l) agregar el producto del Paso k) a un solvente al que se le agrega metanol y agitar para producir el carbamato de la fórmula (40);

m) agregar el producto del Paso l) aun solvente al que se le agrega ácido clorhídrico acuoso, y agitar para producir un compuesto de la fórmula IVa;

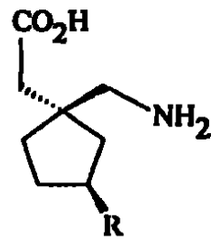
n) convertir el producto del Paso m) en un compuesto de la fórmula IV; y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable por un medio conocido:

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

24. 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 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 la fórmula (23);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base seleccionada de hidróxido de potasio, hidróxido de

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

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 la fórmula (24);

d) poner el producto 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 (25) 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

SERGIO EL EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

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);

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

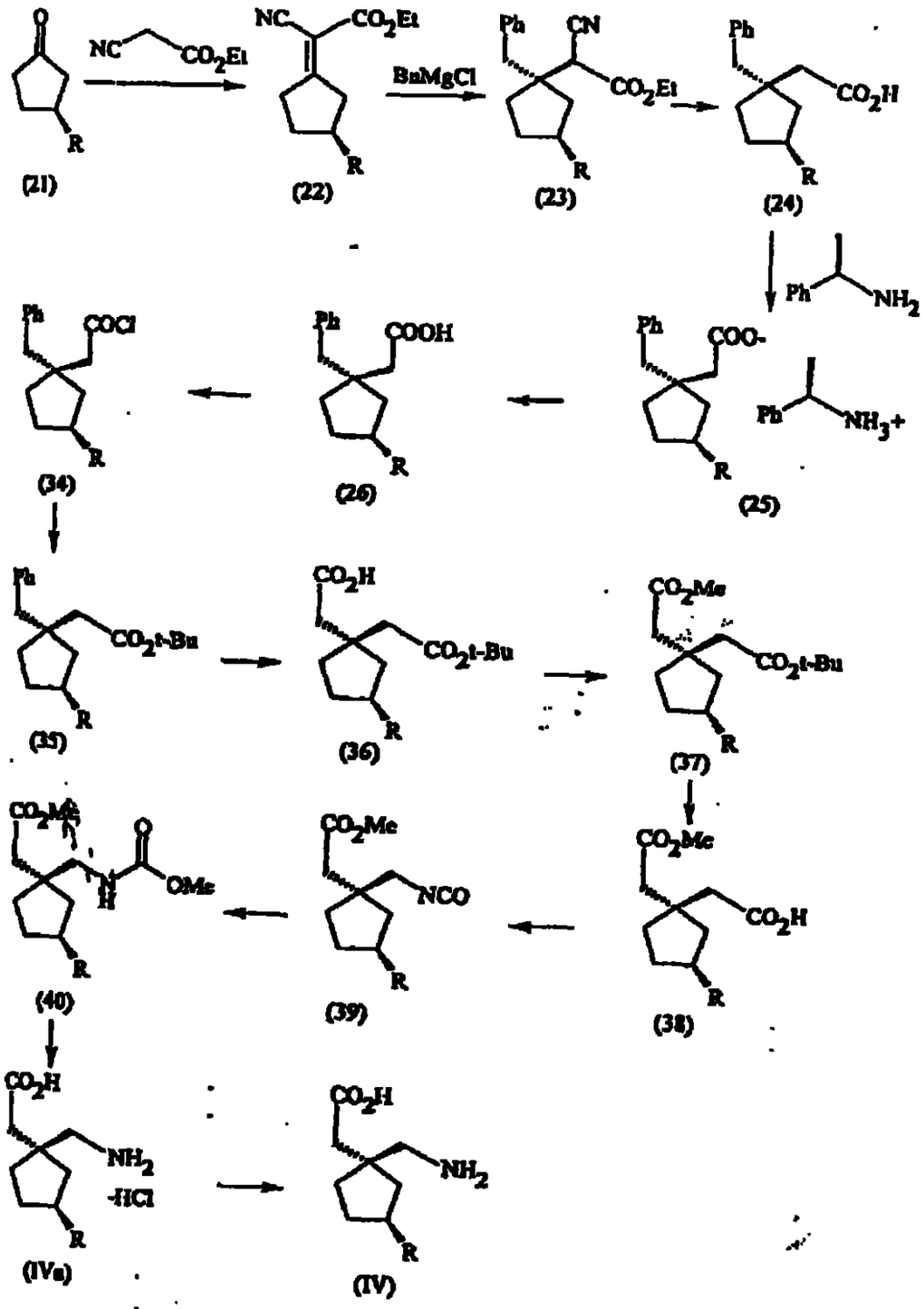
k) agregar el producto del Paso j) a una mezcla de una base seleccionada de trietilamina o diisopropiletilamina y un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o n-heptano al cual se agregó difenilfosforil azida (DPPA) y agitar a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el isocianato de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

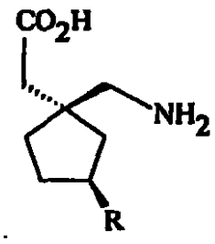
n) convertir el producto del paso m) en un compuesto de la Fórmula IV, y además convertirlo, si se desea, en una sal farmacéuticamente aceptable de él por medios conocidos.

SERGIO EL BUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

25. 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 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 la fórmula (23);

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 la fórmula (24);

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

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 91

la sal así formada desde acetato de etilo para producir el diastereómero de la fórmula (25) 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);

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

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);

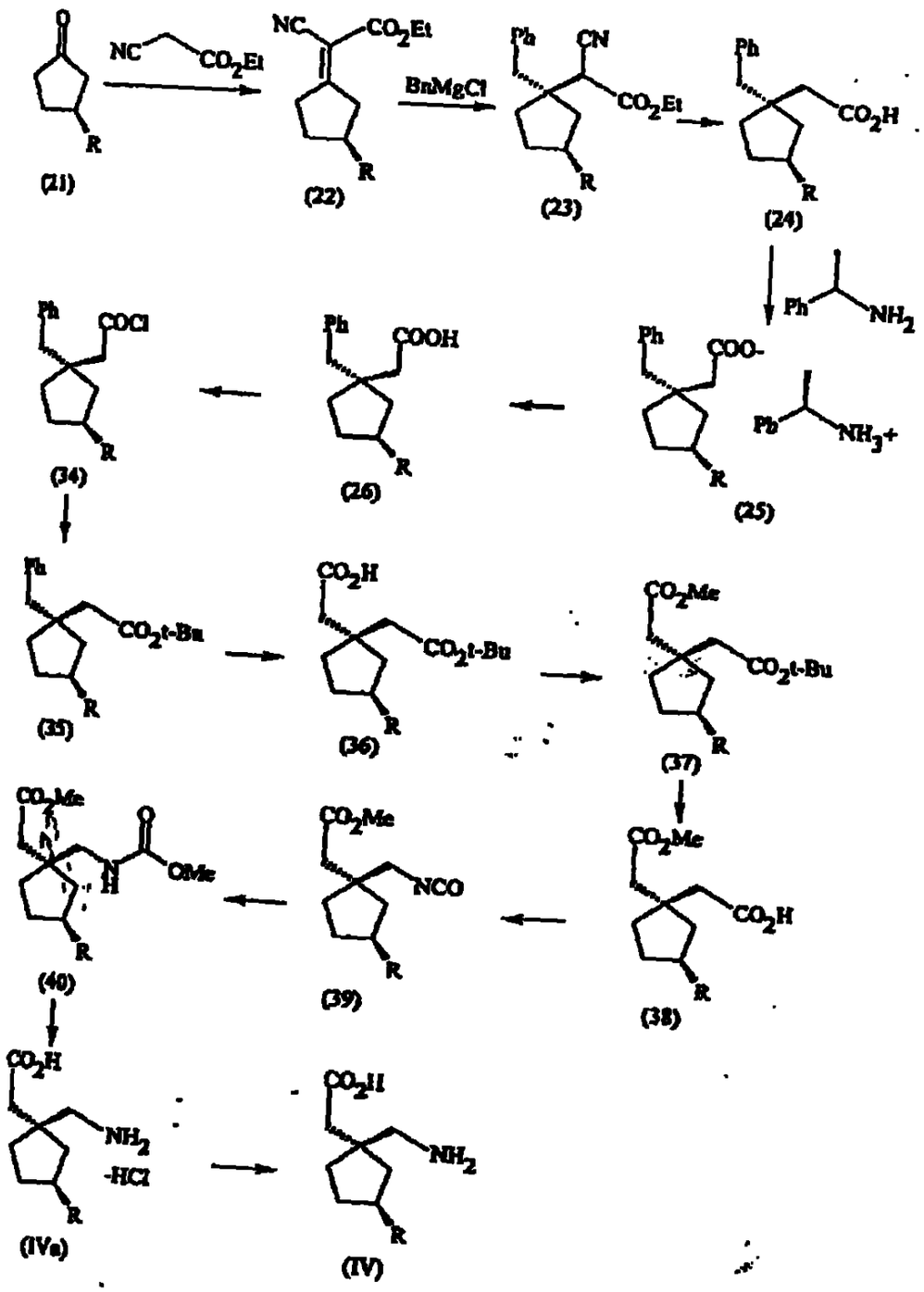
l) agregar el producto del paso k) a una mezcla de metanol y tlueno, y agitar para producir el carbamato de la fórmula (40);

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.

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

835



SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.981

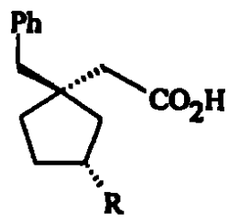
836

26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque el producto intermedio (34) formado, reacciona además, sin aislación, con terc-butil alcohol para producir el éster de la fórmula (35).

27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque el producto intermedio (39) formado, reacciona además, sin aislación, con metanol para producir el carbamato de la fórmula (40).

28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque el producto intermedio (34) formado, reacciona además, sin aislación, con terc-butil alcohol y el producto intermedio formado, reacciona además, sin aislación, con metanol.

29. 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:

SERGIO ELEUTERIO LAFORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

837

a) agregar un cianoacetato a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en un solvente, al que se le agregaron un ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador anfótero, y agitar la mezcla para producir el alqueno de la fórmula (2);

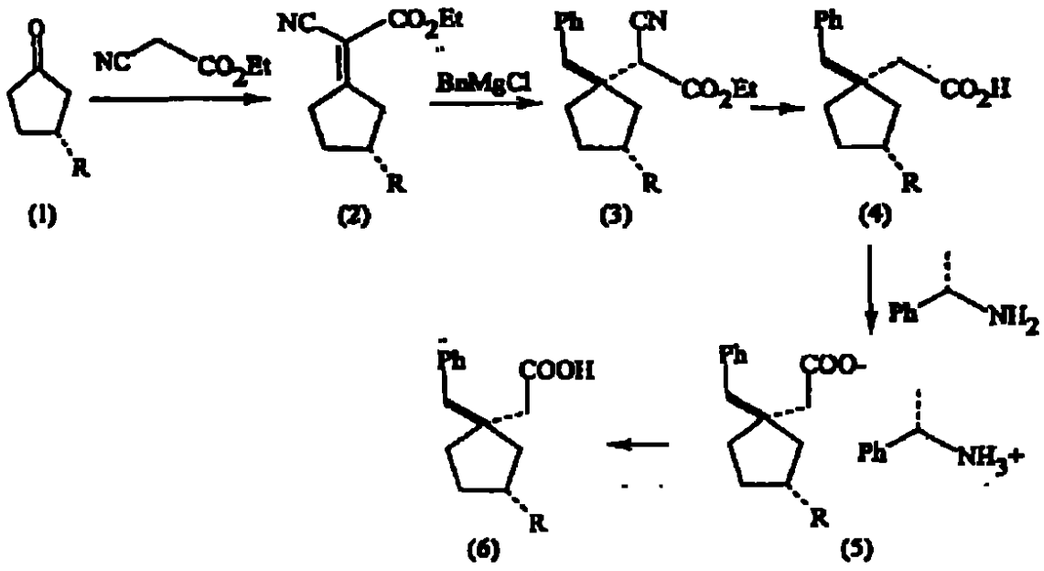
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco para producir los productos de adición de la fórmula(3);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (4);

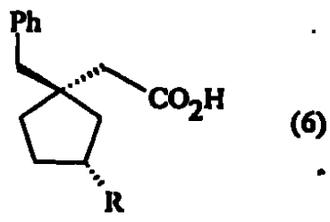
d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (S)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como sal (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6);

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



30. 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 etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en un solvente seleccionado de tolueno, benceno, xilenos, o *n*-heptano, al que

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

se le agregan ácido acético y β-alanina o acetato de amonio, y piperidina y agitar la mezcla a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el alqueno de la fórmula (2);

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 a uan temperatura de -100°C a 110°C para producir los productos de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el ácido carboxílico de la fórmula (4);

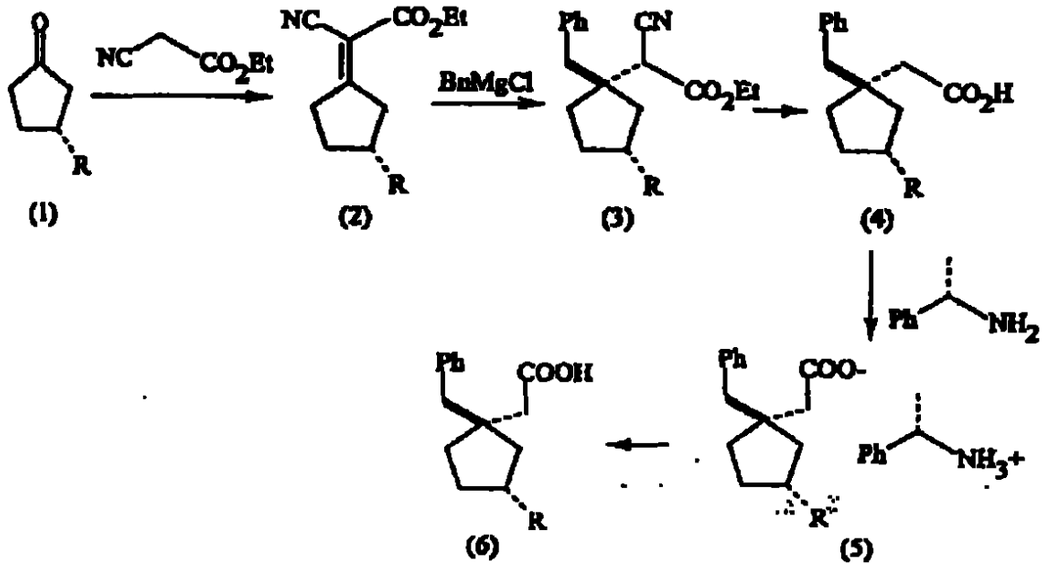
d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina, en un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y éter de *terc*-butil metilo, tolueno o *n*-heptano para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal (S)-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

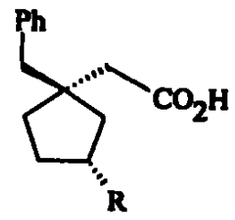
SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

840

al cual se agregó agua, y agitar a una temperatura de -40°C a 115°C para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6).



31. 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:

SERGIO EL EUTERIO CATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

a) agregar un cianoacetato de etilo a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (1), en tolueno al que se le agrega ácido acético y acetato de amonio y calentar la mezcla a reflujo para producir el alqueno de la fórmula (2);

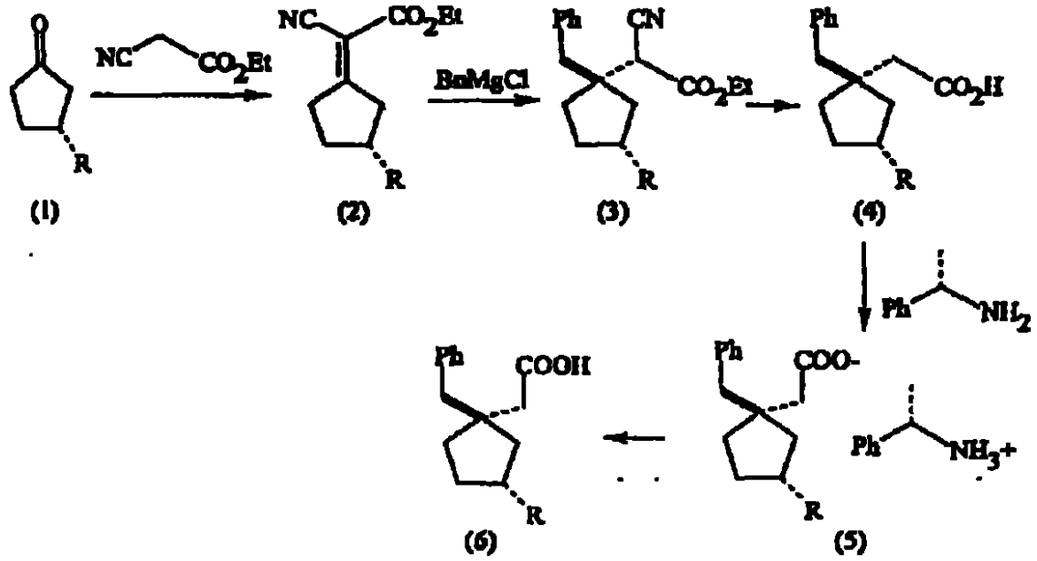
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco de -100°C a -20°C, para producir el producto de adición de la fórmula (3);

c) agregar el producto 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 el producto de hidrólisis de la fórmula (4);

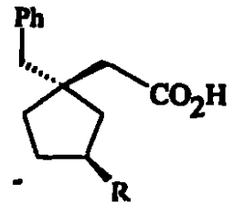
d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con (S)-α-metil-bencilamina, en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada del acetato de etilo para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (5) como la sal (S)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (6).

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



32. 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 a una mezcla de una ciclopentanona quiral de la fórmula (21), en un solvente, al que se le agregaron un ácido carboxílico de C_1-C_6 y un catalizador

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

anfótero, y agitar la mezcla para producir el alqueno de la fórmula (22);

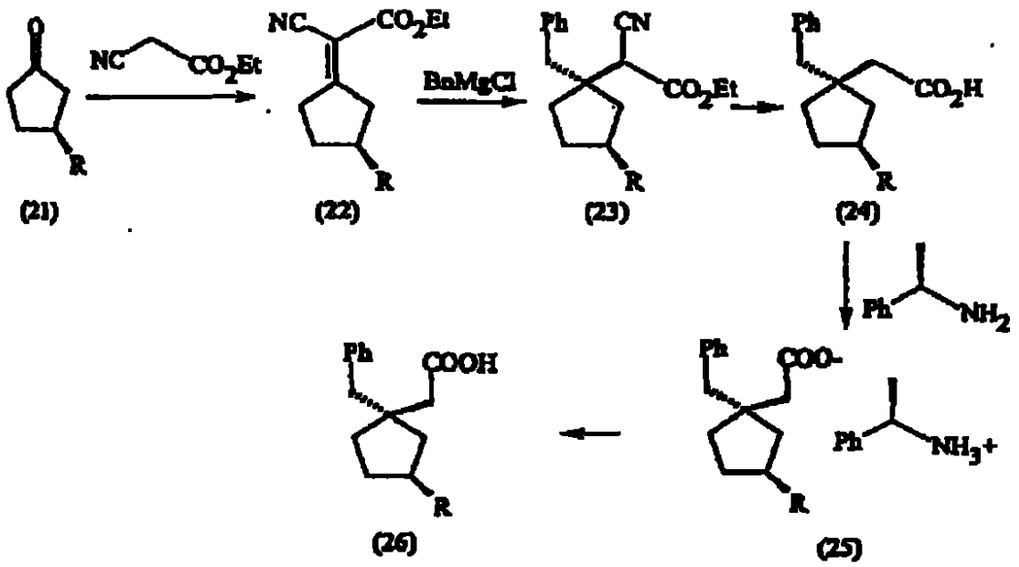
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco para producir los productos de adición de la fórmula(23);

c) agregar el producto del Paso b) precedente a una mezcla de una base en un solvente y agitar la mezcla para producir el ácido carboxílico de la fórmula (24);

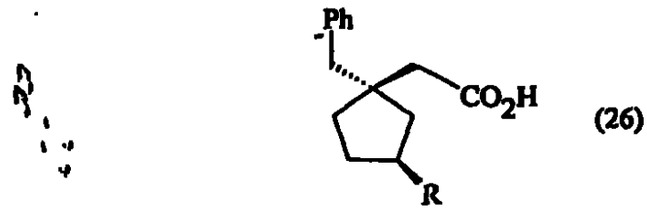
d) poner al producto del Paso c) precedente en contacto con una sal (R)-α-metil-bencilamina en un solvente y recristalizar la sal así formada para producir el diastereómero enriquecido de la fórmula (25) como sal (R)-α-metil-bencilamina;

e) agregar el producto del Paso d) a un ácido inorgánico disuelto en un solvente y agitar para producir el ácido carboxílico de la fórmula (26).

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



33. 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 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

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2639 Minjusticia 1.991

agitar la mezcla a una temperatura de 0°C a 150°C para producir el alqueno de la fórmula (22);

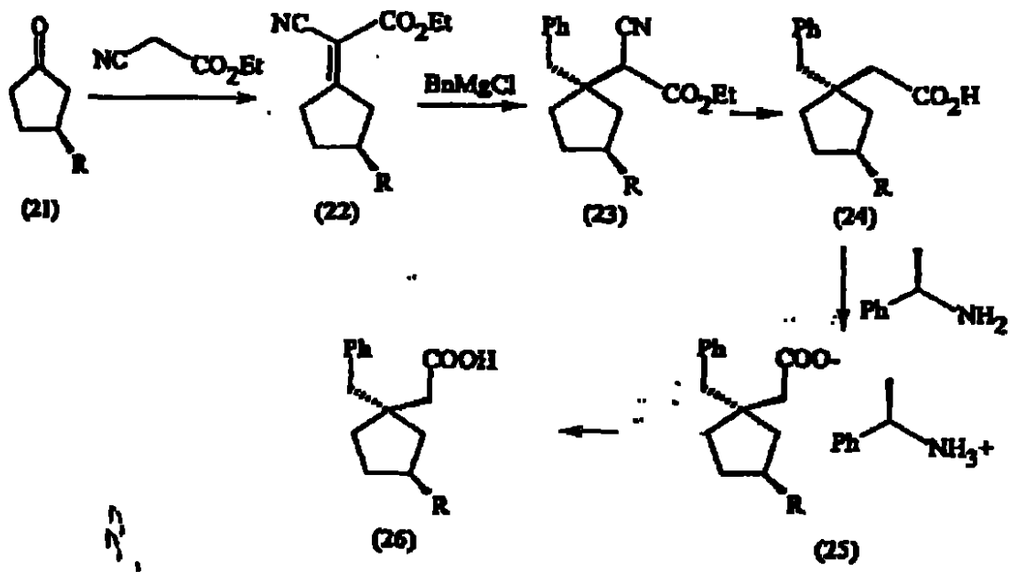
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en un solvente seco seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, n-heptano, tolueno, éter etílico, o éter de terc-butil metilo a una temperatura de -100°C a 110°C para producir los productos de adición de las fórmulas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

c) agregar el producto 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 la fórmula (24);

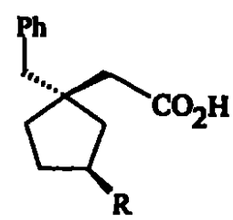
d) poner el producto del Paso c) precedente en contacto con (R)-α-metil-bencilamina en un solvente seleccionado de acetato de etilo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano a una temperatura de -40°C a 105°C y recristalizar la sal así formada desde un solvente seleccionado de acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano,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

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

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);



34. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (26)



(26)

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

847

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);

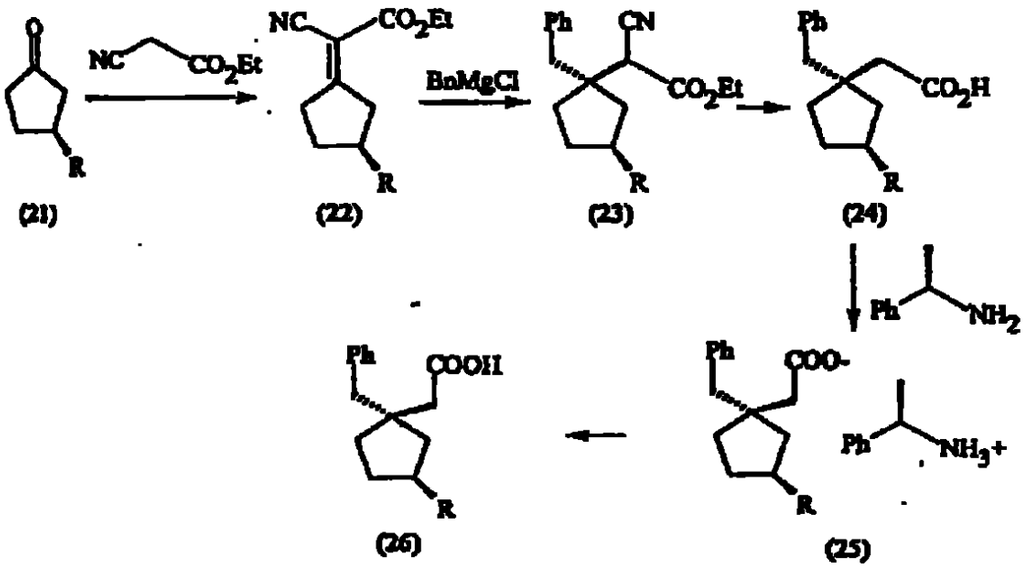
b) agregar el producto del Paso a) precedente a una mezcla de cloruro de bencilmagnesio en tetrahidrofurano seco a una temperatura de -100°C a -20°C para producir los productos de adición de la fórmula (23);

c) agregar el producto 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 la fórmula (24);

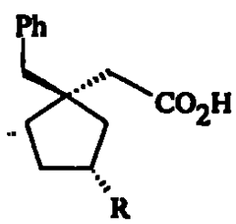
d) poner el producto del Paso c) precedente en contacto con (R)-α-metil-bencilamina en acetato de etilo, y recristalizar la sal así formada desde acetato de etilo para producir el diastereómero de la fórmula (25) como la sal de (R)-α-metil-bencilamina;

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

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



35. El 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.

36. El compuesto de la Fórmula (26)

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

EL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL HA REVISADO LA TRADUCCION DE LAS REIVINDICACIONES DE ESTE DOCUMENTO Y ESTA CORRECTA

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO BAJO EL No. 806899 DE DICIEMBRE 27 DEL 2000 ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

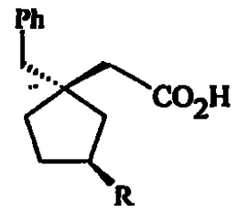
2000 DEC 27 A 11:15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

806899

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(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.

37. El compuesto de la Fórmula I preparado de acuerdo con el proceso de las reivindicaciones 1 a 4, inclusive.

38. El compuesto de la Fórmula II preparado de acuerdo con el proceso de las reivindicaciones 5 a 16, inclusive.

39. El compuesto de la Fórmula III preparado de acuerdo con el proceso de las reivindicaciones 17 a 20, inclusive.

40. El compuesto de la Fórmula IV preparado de acuerdo con el proceso de las reivindicaciones 21 a 32, inclusive.

41. El compuesto de la Fórmula (6) preparado de acuerdo con el proceso de las reivindicaciones 29 a 31, inclusive.

42. El compuesto de la Fórmula I preparado de acuerdo con el proceso de las reivindicaciones 32 a 34, inclusive.

SERGIO EL EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

EL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL HA REVISADO LA TRADUCCION DE LAS REIVINDICACIONES DE ESTE DOCUMENTO Y ESTA CORRECTA

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO BAJO EL No. 806899 DE DICIEMBRE 27 DEL 2000 ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DEC 27 A 11:15

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

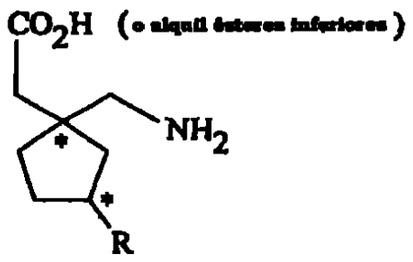
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

806883

COYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

RESUMEN

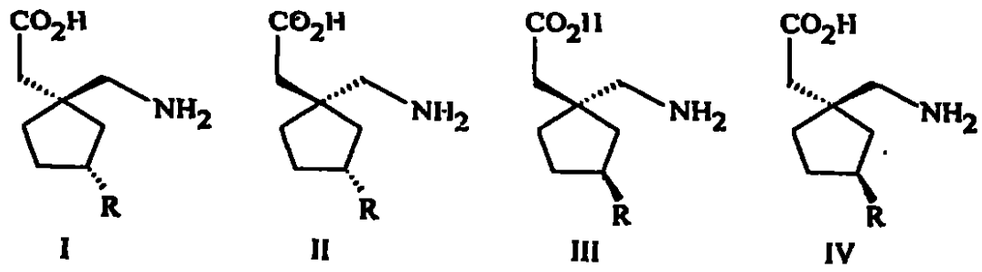
La presente invención es una vía hacia isómeros de anillos de 5 miembros 3-sustituidos estereoespecíficos de la fórmula



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

850 851-327



I II III IV

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