



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No

07-44407

54. TITULO: "PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE QUINOLINA Y PRODUCTOS OBTENIDOS DE ESTOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D 471/06, A61K 31/5513

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., 04 de Mayo de 2007

Por. 05-06-2007
Poder. Coton

5-8

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-044407-00000-0000

Fecha: 2007-05-04 18:07:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYI Ene: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152

FÓRMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Girald Farm, Madison, NJ 07840, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-82 Piso 8

Teléfono: 634 1500

Fax: 378 2211

E-Mail: oficina.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.368 de

Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: DEHNHARDT, Christoph, MEGATI, Sreenivasulu y SUN, Jerry

Dirección: 423 East 93rd Street, Apt. 4E, New York, NY 10028, Estados Unidos de América; 1 Hearth Court, New City, NY 10856, Estados Unidos de América y 846 Western Highway, Blauvelt, NY 10913, Estados Unidos de América, respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Alemana, india y estadounidense, respectivamente.

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/040062

Fecha 04-NOV-05

Publicación Internacional No. WO 2006/052768

Fecha 18-MAY-06

6 Título (54)

PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE QUINOLINA Y PRODUCTOS OBTENIDOS DE ESTOS

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 471/06, A61K 31/5513, A61P 25/18, A61P 3/04

8

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

05-NOV-05

(31) Número de Solicitud

60/625,300

9

Comprobante de pago No. 07-27506

Fecha 04-ABR-07

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

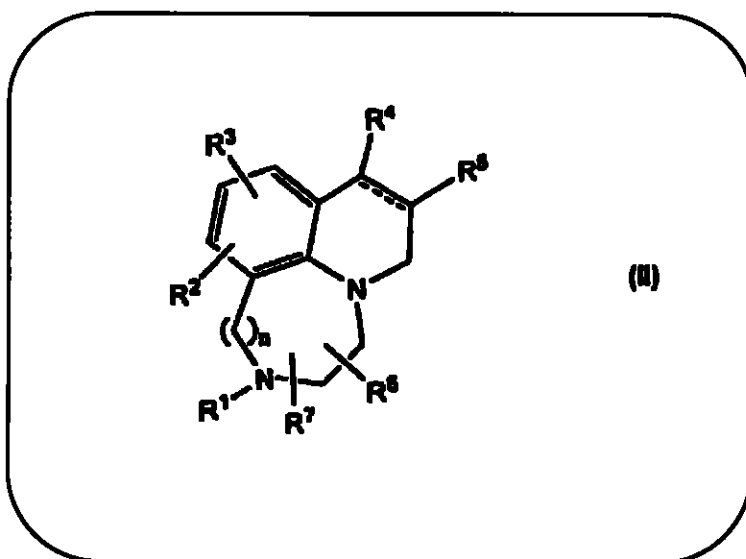
nnnn2

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, y notificación de documento de prioridad

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA

C.79,143,366 de Usaquén T.P. 20,281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página



No. 07-044407-00000-0000

Fecha: 2007-05-04 16:07:09

Dep. 2020 NUECREACION

Tm. 11 PATENTEIYI

Eve: 378 FASENACIONAL

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 152

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 27,306
FECHA : ABRIL 4 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Gr. PGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64322757	04/04/2007	62,090,000.00

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

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT

(43) International Publication Date
18 May 2006 (18.05.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/052768 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 471/06 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/040062

(22) International Filing Date:
4 November 2005 (04.11.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/625,300 5 November 2004 (05.11.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[—/US]; Five Girarde Farm, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): DEHNHARDT,
Christoph [DE/US]; 423 East 93rd Street, Apt. 4B, New
York, NY 10028 (US). MEGATI, Sreenivasulu [IN/US];
1 Hearth Court, New City, NY 10956 (US). SUN, Jerry
[US/US]; 646 Western Highway, Blauvelt, NY 10913
(US).

(74) Agent: ROBIDOUX, Andrea, L., C.; Choate, Hall &
Stewart LLP, Two International Place, Boston, MA 02110
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

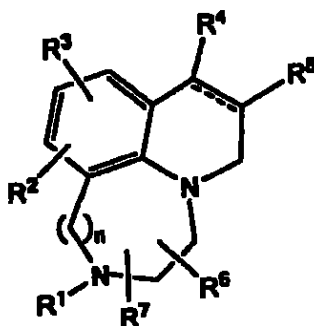
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
17 August 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING QUINOLINE COMPOUNDS AND PRODUCTS OBTAINED THEREFROM



(II)

(57) Abstract: Methods for synthesizing tetrahydroquinoline-containing compounds of formula (II) are provided, along with syn-
thetic intermediates and products associated with such methods.

WO 2006/052768 A3

nnnnx 5

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/052768 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2005/040062

(22) International Filing Date:
4 November 2005 (04.11.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/625,300 5 November 2004 (05.11.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[—/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DEHNHARDT,
Christoph [DE/US]; 423 East 93rd Street, Apt. 4E, New
York, NY 10028 (US). MEGATI, Sreenivasulu [IN/US];
1 Hearth Court, New City, NY 10956 (US). SUN, Jerry
[US/US]; 646 Western Highway, Blauvelt, NY 10913
(US).

(74) Agent: ROBIDOUX, Andrea, L., C.; Choate, Hall &
Stewart LLP, Two International Place, Boston, MA 02110
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2006/052768 A2

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING QUINOLINE COMPOUNDS AND PRODUCTS OBTAINED THEREFROM

(57) Abstract: Methods for synthesizing tetrahydroquinoline-containing compounds are provided, along with synthetic intermedi-
ates and products associated with such methods.

PROCESS FOR PREPARING QUINOLINE COMPOUNDS AND PRODUCTS OBTAINED THEREFROM

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to methods for synthesizing tetrahydroquinoline compounds, as well as intermediates and products associated with such methods.

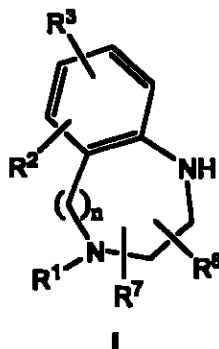
BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] International Patent Application WO 03/091250, in the name of Ramamoorthy, discloses tetrahydroquinoline-containing compounds, methods for their preparation, and methods for using them as, for example, psychotic and antitubercle agents. Alternative synthetic methods for these and other tetrahydroquinoline-containing compounds are desired.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0003] In one aspect, the present invention provides methods for preparing tetrahydroquinoline-containing compounds by reacting benzodiazepines with paraformaldehyde and suitable unsaturated moieties such as alkenes (including dienes) or alkynes. In certain embodiments, the methods of the invention are directed to preparing tetrahydroquinolines and involve reacting benzodiazepine with a solid formaldehyde equivalent, such as paraformaldehyde and an alkene or alkyne in the presence of a Lewis acid and a reaction solvent. Reaction solvents useful for forming such tetrahydroquinoline-containing compounds include polar aprotic solvents such as alkyl nitriles (e.g., acetonitrile, propionitrile and butyronitrile), esters (e.g., ethyl acetate), chlorinated hydrocarbons (e.g., methylene chloride), N-alkyl formamides (e.g., dimethyl formamide), and mixtures thereof.

[0004] Certain preferred methods include providing a compound of formula I:



where:

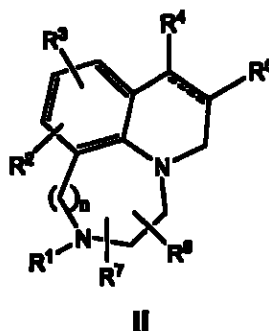
R^1 is alkyl, alkanoyl, aroyl, carboalkoxy, or carboalkoxyaryl;

R^2 and R^3 are, independently, hydrogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, halogen, carboxamido, carboalkoxy, perfluoroalkyl, cyano, alkanesulfonamido, alkanesulfonyl, alkanamido, amino, alkylamino, dialkylamino, perfluoroalkoxy, alkanoyloxy, alkanoyl, aroyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

R^6 and R^7 are, independently, hydrogen or alkyl;

n is 1 or 2; and

contacting the compound of formula I with at least one formaldehyde equivalent and a reagent having either formula $R^4-CH=CH-R^5$ or formula $R^4-C\equiv C-R^5$, in the presence of a Lewis acid and a reaction solvent to form a compound of formula II:



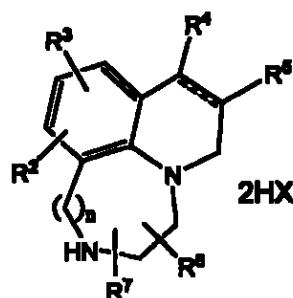
wherein each of R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , and n are as defined above;

the formaldehyde equivalent is in solid form at some time prior to the contacting;

R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms, or taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety that is cycloalkyl, cycloalkenyl, bridged bicyclic alkyl, bridged

bicyclic alkenyl, pyranyl or thiopyranyl in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone; and
the dotted line represents an optional double bond.

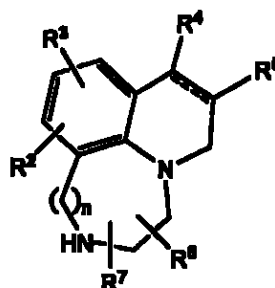
[0006] Preferred methods of the invention further comprise contacting a compound of formula II with an acid having a pKa less than 1 and forming a bis salt of formula III:



III

wherein X is the counterion of the acid such as, for example, halogen, hydrogensulfate, or an alkyl- or aryl- sulfonate.

[0006] The methods of the invention further include contacting the bis salt of formula III with base, thereby forming a free base having the formula IV:



IV

[0007] Preferred bases are alkaline metal hydroxides, alkaline earth metal hydroxides, carbonates, phosphates, organic bases, and combinations thereof. Sodium hydroxide in an aqueous solution is particularly preferred. Free bases according to the invention can alternatively be formed by contacting a compound of formula II with a base. Free bases according to the invention can also be prepared by contacting a compound of formula I, where R¹ is replaced by hydrogen, with a formaldehyde equivalent and a reagent having either formula R⁴-CH=CH-R⁵ or

formula $R^4-C\equiv C-R^5$ in the presence of a Lewis acid and a reaction solvent, where the formaldehyde equivalent is in solid form at least prior to the contacting.

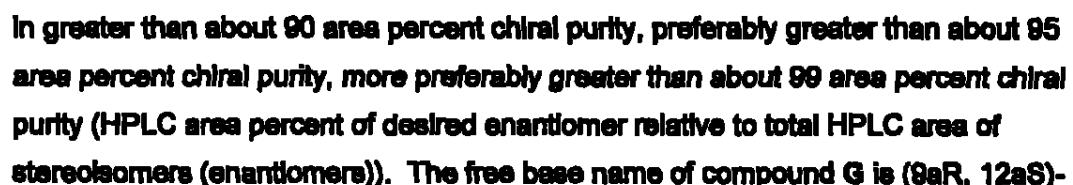
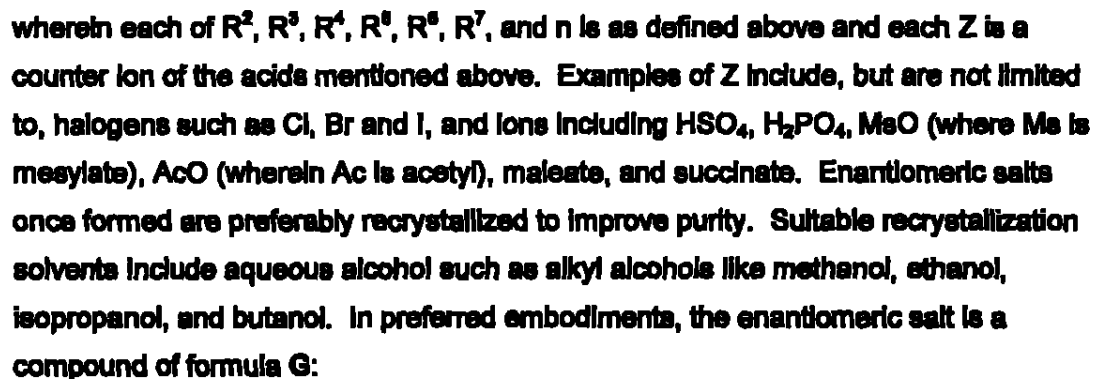
[0008] The free base of formula IV typically is formed as a racemic mixture. Where a particular enantiomer is preferred it may be provided substantially free of the corresponding enantiomer by isolation or separation methods known in the art including, for example, high performance liquid chromatography and chiral salt resolution, or by techniques described herein.

[0009] The racemic compound of formula IV is treated with a chiral agent to form a diastereomeric mixture thereof. In certain embodiments, the racemic compound of formula IV is treated with a chiral acid to form a diastereomeric salt thereof. As used herein, the term "diastereomeric salt" refers to the adduct of a chiral compound of formula IV with a chiral acid. The resulting diastereomeric mixture is then separated by suitable means to obtain the desired diastereomeric salt. Such suitable means for separating diastereomeric mixtures are well known to one of ordinary skill in the art and include, but are not limited to, those methods described herein. It will be appreciated that, depending upon the chiral acid used, there may be one or more carboxylate moieties present. In certain embodiments, the chiral acid has two carboxylate moieties as with, for example, tartaric acid or a derivative thereof.

[0010] The term "separated by suitable physical means" refers to methods of separating enantiomeric or diastereomeric mixtures. Such methods are well known in the art and include preferential crystallization, distillation, and trituration, among others. Chiral agents and separation methods are described in detail in *Stereochemistry of Organic Compounds*, Eilert, E. L. and Wilen, S. H., 1994, published by John Wiley and Sons.

[0011] In preferred embodiments, the diastereomeric salts thus formed are contacted with organic or inorganic acid having a pKa lower than the chiral resolving acid to form the desired enantiomeric salt. As used herein, the term "enantiomeric salt" refers to the salt of the resolved chiral compound of formula IV, wherein said compound of formula IV is enriched in one enantiomer. As used herein, the term "enantiomerically enriched", as used herein signifies that one enantiomer makes up at least 85% of the preparation. In certain embodiments, the term enantiomerically enriched signifies that at least 90% of the preparation is one of the enantiomers. In other embodiments, the term signifies that at least 95% of the preparation is one of

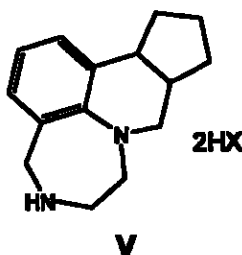
[0012] Thus, representative enantiomeric salts are those having, for example, formula Va or Vb



4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinoline. The salt as shown in formula G has (-) optical rotation. One skilled in the art would recognize that the optical rotation of G can change if converted to free base form.

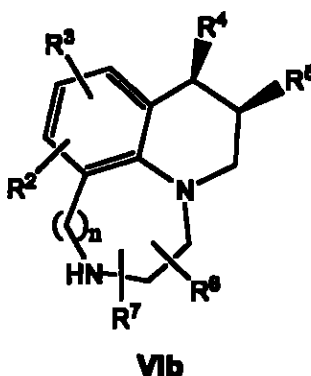
[0013] The present invention also provides the compounds of formulae I, II, III, IV, G, Va, and Vb and other synthetic intermediates and products produced according to the foregoing methods. Preferably, such compounds are provided in greater than about 90 weight percent purity.

[0014] For example, the present invention provides compounds of formula V:



where X is a counterion of an acid having a pKa less than 1.

[0015] The present invention also provides compositions comprising a diastereomeric salt of a diaroyl-L-tartaric acid and a free base of formula Vlb:



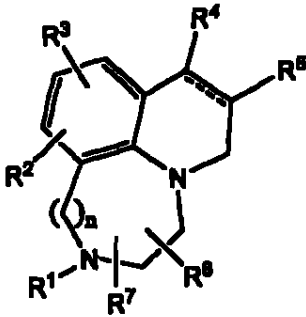
wherein each of R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , and n is as defined above and neither of R^1 and R^8 is hydrogen.

[0016] In other embodiments, compositions are provided that include at least about 90 area percent HPLC of a compound of formula II:

00012/2

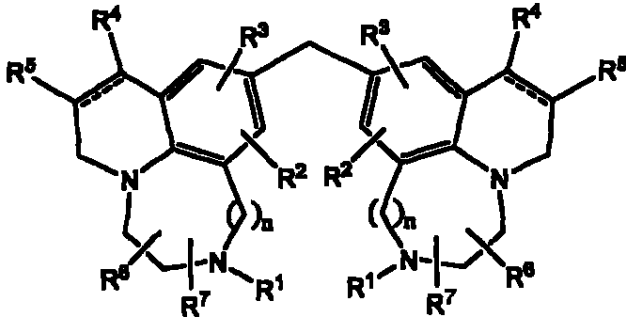
WO 2006/052768

PCT/US2005/040062



II

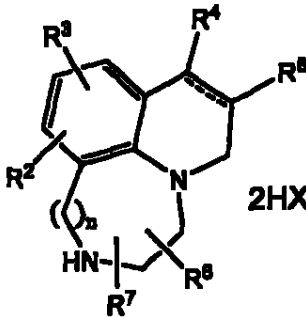
wherein each of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , and n is as defined above and a compound of formula VII:



VII

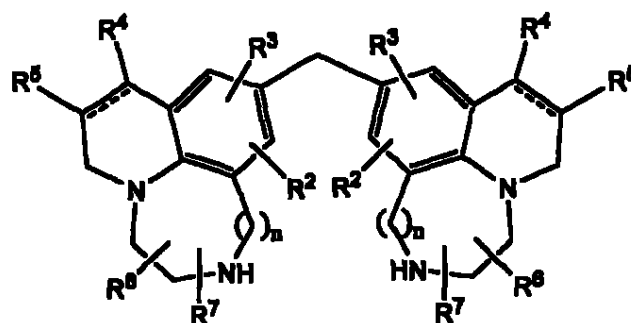
in less than an amount of about 10 area percent HPLC.

[0017] In yet other embodiments, compositions are provided that include a compound of formula III:



III

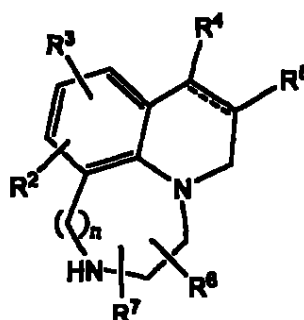
wherein each of R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , n , and X is as defined above; and a compound of formula X:



X

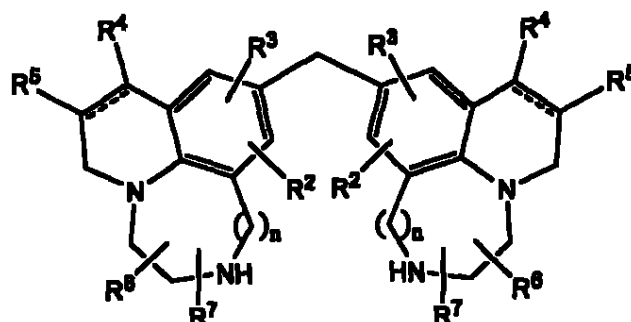
wherein each of R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , and n is as defined above, or a salt thereof, in less than an amount of about 10 area percent HPLC.

[0018] In yet other embodiments, compositions are provided that include a diastereomeric salt of a diaroyl tartaric acid and a free base of formula IV:



IV

wherein each of R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , and n is as defined above, and a compound of formula



X

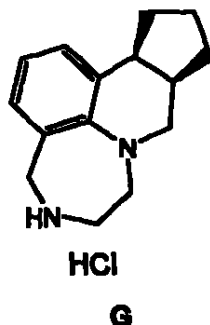
wherein each of R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , and n is as defined above, or a salt thereof (including diastereomeric salt) in an amount of less than about 10 area percent HPLC.

0007 14

WO 2006/052768

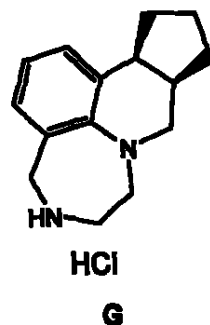
PCT/US2005/040062

[0019] In further embodiments, compositions are provided that include a compound of formula G



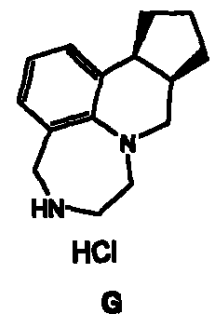
and one or more organic impurities in a total amount of about 2 area percent HPLC or less, or one or more residual solvents in a total amount of 1.0 weight percent or less.

[0020] Other embodiments provide compositions containing a compound of formula G:



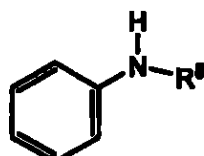
and water in an amount of about 2.0 weight percent or less as measured by KF titration, and/or where G has a hydrogen chloride content of from about 12.8 weight percent to about 14.8 weight percent as measured by ion chromatography, based on the total weight of the composition.

[0021] Even further embodiments provide a compound of formula G:



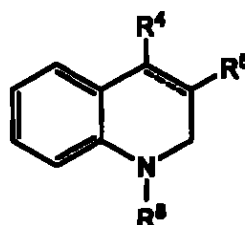
In the form of needle shaped crystals and/or having a median particle size of less than about 25.

[0022] In yet further embodiments, a method is provided that includes providing a compound of formula VIII:



VIII

and contacting the compound of formula VIII with at least one formaldehyde equivalent and a reagent having either formula $R^4-CH=CH-R^5$ or formula $R^4-C\equiv C-R^5$, in the presence of a Lewis acid and a reaction solvent to form a compound of formula IX:



IX

where the formaldehyde equivalent is in solid form at least prior to the contacting;

R^5 is a branched or straight chain alkyl group; a hetero-substituted alkyl group; an aryl group or an arylalkyl group; and

R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms, or taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety that is cycloalkyl, cycloalkenyl, bridged bicyclic alkyl, bridged bicyclic alkenyl, pyranyl or thiopyranyl in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone.

DETAILED DESCRIPTION OF ILLUSTRATIVE EMBODIMENTS

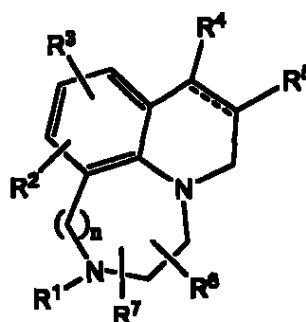
[0023] In preferred embodiments, compounds according to the invention are prepared according to the reaction scheme demonstrated below:

perfluoroalkoxy, alkanoyloxy, alkanoyl, aroyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

R^6 and R^7 are, independently, hydrogen or alkyl; and

n is 1 or 2,

with a formaldehyde equivalent such as paraformaldehyde and an unsaturated reagent that preferably has the formula R^4 -CH=CH- R^5 or formula R^4 -C $\equiv$ C- R^5 in the presence of a Lewis acid and a reaction solvent, and forming a compound of formula II:



II

wherein:

R^1 is alkyl, alkanoyl, aroyl, carboalkoxy, or carboalkoxyaryl;

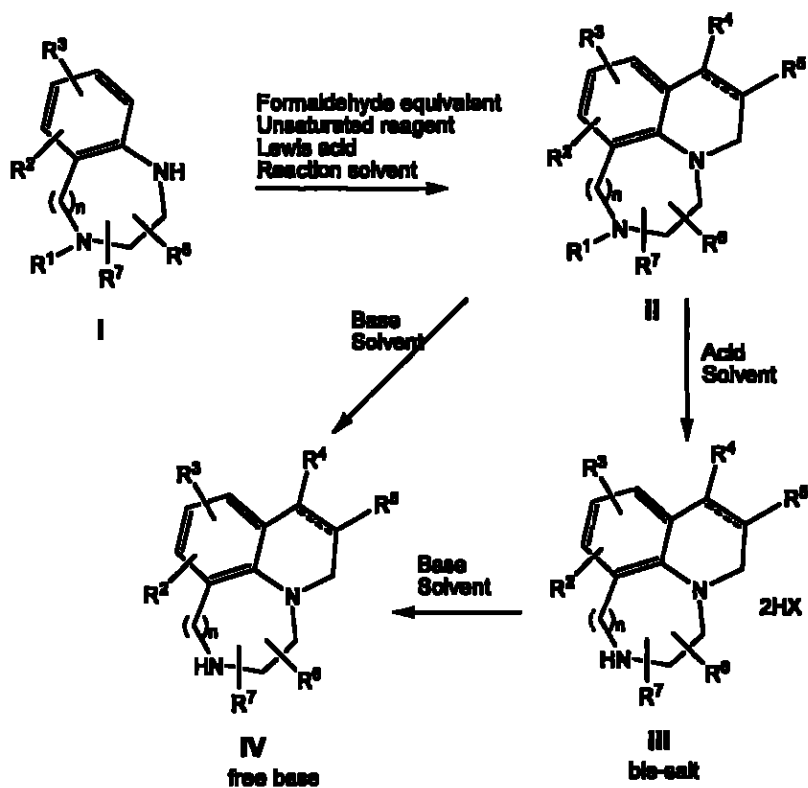
R^2 and R^3 are, independently, hydrogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, halogen, carboxamido, carboalkoxy, perfluoroalkyl, cyano, alkanesulfonamido, alkanesulfonyl, alkanamido, amino, alkylamino, dialkylamino, perfluoroalkoxy, alkanoyloxy, alkanoyl, aroyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl or, taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety that is cycloalkyl, cycloalkenyl, bridged bicyclic alkyl, bridged bicyclic alkenyl, pyranyl or thiopyranyl in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone;

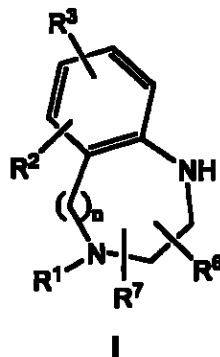
the dotted line represents an optional double bond.

R^6 and R^7 are, independently, hydrogen or alkyl; and

n is 1 or 2.

Scheme 1

[0024] Compounds of formula II preferably are prepared by contacting a compound of formula I:



wherein:

R¹ is alkyl, alkanoyl, aroyl, carboalkoxy, or carboalkoxyaryl;

R² and R³ are, independently, hydrogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, halogen, carboxamido, carboalkoxy, perfluoroalkyl, cyano, alkanesulfonamido, alkanesulfonyl, alkanamido, amino, alkylamino, dialkylamino,

[0025] Representative compounds according to the invention are those in which R^1 is alkyl, alkanoyl, aroyl, carboalkoxy, or carboalkoxyaryl. Preferred compounds are those in which R^1 is acetyl.

[0026] As defined generally above, R^2 and R^3 are each independently hydrogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, halogen, carboxamido, carboalkoxy, perfluoroalkyl, cyano, alkanesulfonamido, alkanesulfonyl, alkanamido, amino, alkylamino, dialkylamino, perfluoroalkoxy, alkanoyloxy, alkanoyl, aroyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl. In preferred embodiments, both R^2 and R^3 are hydrogen.

[0027] As defined generally above, R^4 and R^5 are each independently hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms, or, taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety that is cycloalkyl, cycloalkenyl, bridged bicyclic alkyl, bridged bicyclic alkenyl, pyranyl or thiopyranyl in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone. The dotted line represents an optional double bond. In preferred embodiments, the optional double bond is not present. In certain embodiments, R^4 and R^5 are taken together with the carbons to which they are attached to form a cycloalkyl ring. Cyclic groups formed by R^4 and R^5 are optionally substituted with one to three substituents independently selected from halogen, alkyl and alkoxy. Particularly preferred compounds are those in which R^4 and R^5 , taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclopentyl moiety.

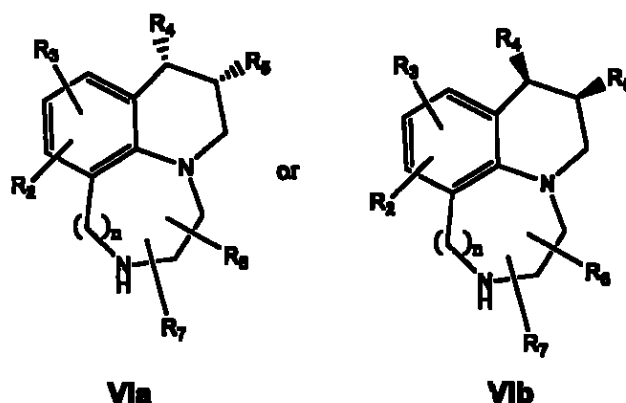
[0028] R^6 and R^7 can, independently, be hydrogen or alkyl, with both preferably being hydrogen.

[0029] As defined generally above, n is 1 or 2, and in preferred embodiments is 1.

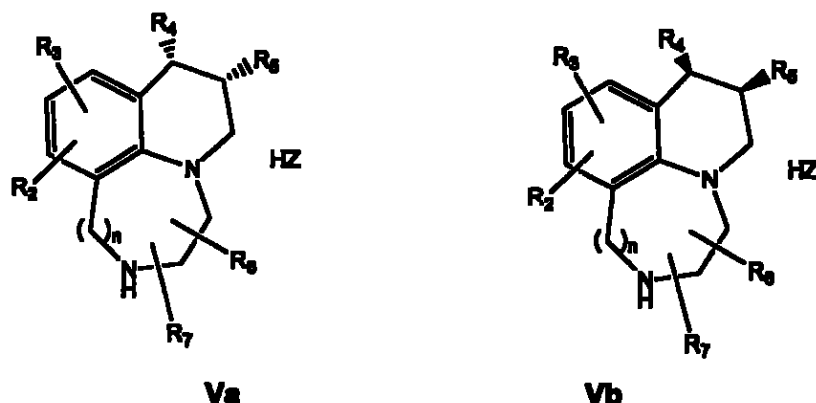
[0030] The compounds formed by the processes of this invention can contain asymmetric carbon atoms and thus give rise to optical isomers and diastereoisomers. While some formulas (such as I, II, III, IV, etc.) herein are shown without respect to stereochemistry, the present invention includes all such optical isomers and diastereoisomers; as well as the racemic and resolved, enantiomerically pure R and S stereoisomers; as well as other mixtures of the R and S stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0031] Where an enantiomer is preferred, it may, in some embodiments be provided substantially free of the corresponding enantiomer. "Substantially free," as used herein, means that the compound is made up of a significantly greater

[0032] The term "diastereomeric salt" as used herein, is the adduct of a chiral amine such as:



wherein each of R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and n is as defined above, with a chiral acid such as L-tartaric acid, and in the case of resolving chiral acids with two carboxyl groups includes both mono- and half-salts. The term "enantiomeric salt", as used herein refers to the salt of the resolved chiral amine such as:



wherein each of R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , and n is as defined above.

[0033] "Organic impurities" as used herein, refers to any organic by-product or residual material present in the desired product (such as those of formula IV or VI or salts thereof), and do not include residual solvents or water. "Total organic

20

... 000024

impurities" refer to the total amount of organic impurities present in the desired quinoline product. Percent organic impurities such as total organic impurities and single largest impurity, unless otherwise stated are expressed herein as HPLC area percent relative to the total area of the HPLC chromatogram. The HPLC area percent is reported at a wavelength where the desired product and maximum number of organic impurities absorb.

[0034] The term "alkyl," as used herein, refers to a hydrocarbon group having 1 to 8 carbon atoms, preferably 1 to 6 carbon atoms, and more preferably 1 to 4 carbon atoms. The term "alkyl" includes, but is not limited to, straight and branched groups such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neo-pentyl, n-hexyl, and isohexyl. The term "lower alkyl" refers to an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms.

[0035] Arylalkoxy, as used herein, refers to the group $-O(CH_2)_rAr$, wherein r is 1-6.

[0036] Alkanamido, as used herein, refers to the group $-NHC(O)R$ where R is an alkyl group.

[0037] Alkanoyl, as used herein, refers to the group $-C(O)R$ where R is an alkyl group.

[0038] Alkanoyloxy, as used herein, refers to the group $-OC(O)R$ where R is an alkyl group.

[0039] Alkanesulfonamido, as used herein, refers to the group $-NHS(O)_2R$ where R is an alkyl group.

[0040] Alkanesulfonyl, as used herein, refers to the group $-S(O)_2R$ where R is an alkyl group.

[0041] Alkoxy, as used herein, refers to the group $-OR$ where R is an alkyl group.

[0042] The term "aryl" used alone or as part of a larger moiety as in "aralkyl", "aralkoxy", or "aryloxyalkyl", refers to monocyclic, bicyclic and tricyclic ring systems having a total of six to fourteen ring members, wherein at least one ring in the system is aromatic and wherein each ring in the system contains 3 to 7 ring members. The term "aryl" may be used interchangeably with the term "aryl ring".

[0043] The term "heteroaryl", used alone or as part of a larger moiety as in "heteroaralkyl" or "heteroarylalkoxy", refers to monocyclic ring systems having five to six ring members and 1-4 heteroatoms independently selected from nitrogen,

21
nnn? ✓

oxygen, or sulfur. The term "heteroaryl" may be used interchangeably with the term "heteroaryl ring" or the term "heteroaromatic". In certain embodiments, such heteroaryl ring systems include furanyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, triazinyl, thiazolyl, triazolyl, and tetrazolyl, to name but a few.

[0044] Groups containing aryl or heteroaryl moieties may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halogen, alkyl, and alkoxy groups.

[0045] Aryl, as used herein, refers to the group $-C(O)Ar$ where Ar is aryl as defined above.

[0046] Arylalkyl, as used herein refers to the group $-(CH_2)_rAr$ where Ar is aryl as defined above and r is 1-6. Examples of arylalkyl groups include benzyl, phenethyl, 3-phenylpropyl, and 4-phenylbutyl.

[0047] Heteroarylalkyl, as used herein, refers to the group $-(CH_2)_rHet$, wherein Het is a heteroaryl group as defined above and r is 1-6.

[0048] Carboxamido, as used herein, refers to the group $-C(O)NH_2$.

[0049] Carboalkoxy, as used herein, refers to the group $-C(O)OR$ where R is alkyl.

[0050] Carboalkoxyaryl as used herein, refers to the group $-C(O)O(CH_2)_rAr$ where Ar is aryl as defined above, and r is 1-3. Preferably, Ar is phenyl and r is 1 to form a benzyl moiety.

[0051] Halogen (or halo) as used herein refers to chlorine, bromine, fluorine and iodine.

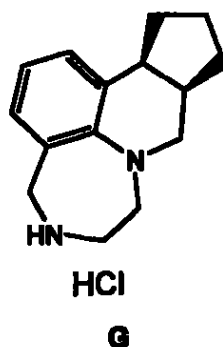
[0052] Cycloalkyl and cycloalkenyl, as used herein, refer to saturated and partially unsaturated, respectively, monocyclic hydrocarbon rings containing 3 to 8 carbon atoms, and preferably containing rings of 5, 6, or 7 carbon atoms. In the case of cycloalkenyl, the hydrocarbon ring preferably contains one to two double bonds and more preferably one double bond.

[0053] Bridged bicyclic cycloalkyl and bridged bicyclic cycloalkenyl, as used herein, refer to saturated and partially unsaturated, respectively, bicyclic hydrocarbon rings containing 8 to 10 carbon atoms. "Bridged", as used herein, refers to there being at least one carbon-carbon bond between two non-adjacent carbon atoms of the hydrocarbon ring. In the case of bridged bicyclic cycloalkenyl, the hydrocarbon

ring preferably contains one to two double bonds and more preferably one double bond.

[0054] The yield of the compound of formula II is preferably greater than about 60%; more preferably greater than about 75%; more preferably greater than about 85%; and still more preferably greater than about 91%. Yield, as used herein and unless indicated otherwise, refers to the yield from the immediate reaction rather than the overall synthesis.

[0055] Preferred compounds according to the invention are those in which n is 1. Particularly preferred compounds are those in which R^1 is acetyl or hydrogen, R^2 , R^3 , R^6 and R^7 are hydrogen, n is 1, and R^4 and R^5 are taken together with the carbons to which they are attached to form a cyclopentyl moiety. Preferred cyclopentyl-containing compounds are those having stereochemistry exemplified by the salt of formula G:



[0056] In some embodiments, the formaldehyde equivalent is added in solid form to the reaction solvent to form a reaction suspension or the solid formaldehyde equivalent may be suspended in a reaction solvent and added to the reaction mixture. In some preferred embodiments, paraformaldehyde is used as the formaldehyde equivalent, and is added in amounts sufficient to consume a compound of formula I. In some embodiments, paraformaldehyde is preferably added in amounts of at least about 0.90 mole equivalents, more preferably in amounts of about 0.90 mole equivalents to about 1.10 mole equivalents, and most preferably in amounts of from about 1.0 mole equivalents to about 1.05 mole equivalents relative to the starting compound of formula I.

[0057] Paraformaldehyde is preferably in a solid form. Paraformaldehyde suitable for the reaction is commercially available in prills (or other granulated forms) and powders from a variety of suppliers such as Aldrich, Fluka, Celanese Chemicals,

23

000028

J.T. Baker, Mallinckrodt Laboratory Chemicals, Miljac Inc., Sego Int. Corp., Spectrum Chemicals Mfg., Total Specialty Chemicals Inc., US Chemicals Inc., Riedel- de Haen, Acros Organics, Pfaltz & Bauer Chemicals, Derivados, Lancaster Synthesis and EM Science. Preferred powder forms have at least about 10% particles retained on a 200 mesh screen.

[0058] Lewis acids useful in the present invention are compounds that act as electron pair acceptors. Lewis acids useful in the present invention include those of the formula TiX_4 , ZrX_4 , AlX_3 , BX_3 , SiX_4 , SnX_2 , SnX_4 , $R_yAlX_{(3-y)}$, $R_ySiX_{(4-y)}$, $R_yBX_{(3-y)}$, and combinations thereof, wherein X is a halogen, or -OR; R is an alkyl or aryl; and y is 0-3. BF_3 is particularly preferred. Preferably, the Lewis acid, such as BF_3 , is used in amounts of about 2 mole equivalents to about 4 mole equivalents relative to the compound of formula I.

[0059] The unsaturated reagent used in forming the compound of formula II is preferably an alkene (including mono- and dienes) or alkyne. Preferred reagents include those of formula $R^4-CH=CH-R^5$ or formula $R^4-C\equiv C-R^5$. Cyclopentene is particularly preferred. The unsaturated moiety, such as cyclopentene, is preferably used in amounts of about 2 mole equivalents to about 8 mole equivalents relative to the compound of formula I.

[0060] Reaction solvents useful in this invention for forming a compound of formula II include polar aprotic solvents such as alkyl nitriles (e.g., acetonitrile, propionitrile and butyronitrile), alkyl esters (e.g., ethyl acetate), N-alkyl formamides (e.g., dimethyl formamide), and chlorinated hydrocarbons (e.g., methylene chloride). In some embodiments, a reaction solvent is chosen that is capable of suspending the solid formaldehyde equivalent. Acetonitrile-containing solvents are preferred. Reaction solvents containing nearly all acetonitrile are particularly preferred. Preferred solvents include those that contain at least about 90 weight percent acetonitrile, preferably at least about 95 weight percent acetonitrile, and still more preferably at least about 98 weight percent acetonitrile. The reaction solvent is preferably added in an amount sufficient to dissolve the compound of formula I. In some embodiments, solvent is added in concentrations of at least about 6 ml solvent per gram of the compound of formula I.

[0061] Particularly preferred reaction conditions for forming compounds of formula II include contacting a compound of formula I with about 2 mol. eq. to about 9

24
... nnn

mol. eq. of cyclopentene and about 0.9 mol. eq. to about 1.2 mol. eq. paraformaldehyde (preferably prills) in the presence of about 2.0 mol. eq. to about 4.0 mol. eq. BF_3 and acetonitrile (using about 5 to about 20 ml per 1 g compound of formula I). In this embodiment, reaction solvents that contain at least about 90 weight percent acetonitrile, and preferably nearly all acetonitrile, are particularly preferred. The reaction temperature is preferably from about 20°C to about 50°C, and more preferably from about 30°C to about 45°C.

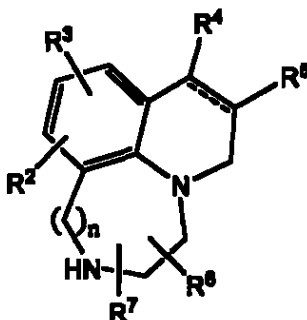
[0062] In accordance with Scheme I, the compounds of formula II can be converted, if desired, to free base compound of formula IV by contact with a base in the presence of a suitable solvent, or alternatively, by contact with an acid in the presence of a suitable solvent to form a bis-salt of formula III, followed by contact of the bis-salt with a base to form the free-base of formula IV.

[0063] Conversion of a compound of formula II to a bis salt of formula III according to the invention preferably is effected by contacting the compound of formula II with an acid having a pK_a less than 1 in the presence of a solvent suitable for forming a bis salt of formula III, and at a temperature and time sufficient to form the bis salt. The acid is preferably added in an amount of at least about 2 mol. eq. and more preferably in an amount of at least about 2 mol. eq. to about 4 mol. eq. relative to the compound of formula II. Acids that may be used include, for example, hydrochloric acid, alkyl- and/or aryl- sulfonic acids, sulfuric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, and combinations thereof. Preferred solvents suitable for bis-salt formation include protic solvents such as alkanols and polar aprotic solvents which are miscible with water, such as dioxan or glyme and combinations thereof. Further examples of protic solvents include acetic acid or C_1 - C_4 alcohols. Preferred alcohols include ethanol, methanol, 2-propanol, or 1-butanol. The use of hydrochloric acid and denatured ethanol is particularly preferred.

[0064] Conversion of a compound of formula II to a bis salt of formula III is preferably carried out in about a 3:1 mixture of alcohol and concentrated aqueous acid, more preferably in about a 2:1 mixture of alcohol and concentrated aqueous acid, and still more preferably in about a 1:1 mixture of alcohol and concentrated aqueous acid (by volume or weight). In the latter case, ethyl acetate typically is added to increase recovery of the bis salt. In a preferred embodiment, the compound of formula II is contacted with concentrated hydrochloric acid in the presence of

ethanol under reflux conditions for a time sufficient to form the bis salt of formula III. Bis salts of formula III are preferably formed in yields of about 80% and more preferably about 85%.

[0065] The bis salt of formula III can be contacted with base to form the corresponding free base compound of formula IV. Preferably the bis salt and base are combined in the presence of a suitable solvent in which the bis salt is at least partially soluble in such as hot (about 60°C to 80 °C) water, polar solvents such as alkyl alcohols, such as C₁ to C₄ alcohols (e.g. ethanol, methanol, 2-propanol), dioxane, or THF (tetrahydrofuran) or combinations thereof to form the corresponding free base. The base is preferably added in an amount of at least about 2 mol. eq. and more preferably in an amount of at least about 2 mol. eq. to about 3 mol. eq. relative to the bis salt of formula III. Preferred bases include alkaline metal hydroxides or alkaline earth metal hydroxides, carbonates or phosphates, as well as organic bases and combinations thereof. Sodium hydroxide is preferred. The free base once formed may optionally be extracted using an extraction solvent. Preferred extraction solvents include solvents which are immiscible with water and have at least partial solubility with a compound of formula IV:



IV

wherein each of R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, and n is as defined herein.

[0066] Examples of such solvents include alkyl ethers, alkyl acetates, or aromatic hydrocarbons and combinations thereof such as *tert*-butylmethylether (TBME), diethyl ether, toluene, or ethyl acetate. The use of *tert*-butylmethylether is particularly preferred. Preferred methods for the preparation of the free base include adding sodium hydroxide solution (e.g., NaOH in water) to a hot suspension (70 °C - 100°C) of bis-HCl-salt in water to form the free base as an oil which can be separated by extraction with TBME.

26
nnn26

[0067] Free bases of formula IV are prepared, for example, by contacting a compound of formula II with a suitable base, and preferably in the presence of a solvent suitable for free base formation. Preferred bases for this conversion are strong inorganic bases, i.e., those that completely dissociate in water under formation of hydroxide anion. The base is preferably added in an amount of at least about 1 mol. eq. and more preferably in an amount of at least about 1 mol. eq. to about 10 mol. eq. relative to the compound of formula II. Examples of such bases include alkaline metals, alkaline earth metal hydroxides, and combinations thereof. Potassium hydroxide is preferred. Examples of solvents suitable for use during free base formation include polar solvents such as alkyl alcohols, such as C₁ to C₄ alcohols (e.g. ethanol, methanol, 2-propanol), water, dioxane, or THF (tetrahydrofuran) or combinations thereof. Preferred solvents include C₁ to C₄ alcohols such as methanol, ethanol, 2-propanol, water and combinations thereof. The use of both potassium hydroxide and methanol is preferred. In preferred embodiments, the compound of formula II is refluxed in a mixture of methanol, water and potassium hydroxide in proportions of about 2g methanol /1.5g water /0.7g potassium hydroxide per 1g compound of formula II.

[0068] Alternatively, free bases of formula IV according to the invention can be prepared directly by contacting a compound of formula I, in which R², R³, R⁶ and R⁷ are defined as before and R¹ is hydrogen, with a formaldehyde equivalent, such as paraformaldehyde, and a reagent having either formula R⁴-CH=CH-R⁵ or formula R⁴-C≡C-R⁵ in the presence of a Lewis acid and an alkyl nitrile containing solvent wherein the formaldehyde equivalent, reagent, Lewis acid and reaction solvent are as described above in connection with the formation of compounds of formula II. Preferably, the reaction conditions, including proportions of formaldehyde equivalent, unsaturated reagent, Lewis acid and reaction solvent relative to the compound of formula I are as described previously herein. In a more preferred embodiment, about 1.1 mole equivalents of paraformaldehyde, about 8 mole equivalents of cyclopentene, and about 3.5 mole equivalents of BF₃ relative to the compound of formula I are used to produce the free base compound of formula IV.

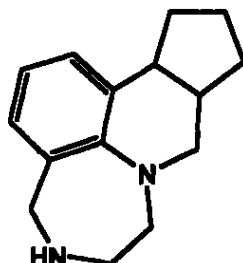
[0069] Generation of free base of formula IV from a bis salt of formula III typically provides higher yields for the subsequent formation of the diastereomeric salt than free base generated by direct hydrolysis with strong inorganic base. Additionally,

formation of free base from a bis salt may typically be done without using highly caustic conditions.

[0070] Chiral free bases of formula IV, however formed, can be resolved by isolation or separation methods known in the art including, for example, high performance liquid chromatography and chiral salt resolution, or prepared by methods described herein.

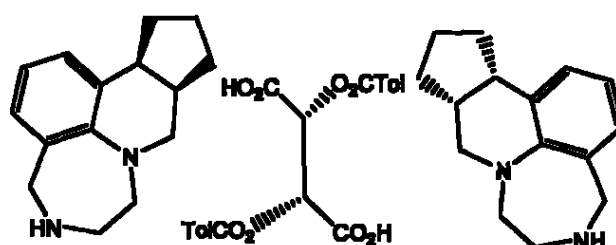
[0071] In preferred embodiments, separation of enantiomers is achieved through contact of the free base of formula IV with a chiral resolving acid and a solvent for a time and under conditions to form the corresponding diastereomeric salt. Examples of useful chiral resolving acids include monofunctional carboxylic acid, difunctional carboxylic acid, sulfonic acid, phosphonic acid, and combinations thereof, that are relatively optically pure, *i.e.*, at least about eight-five percent of a single enantiomer of the acid is present. Difunctional carboxylic acids include tartaric acid esters, such as diaroyl- (e.g., ditoluoyl-, dibenzoyl-,) diacetyl, di *tert* butyl- tartaric acid, and combinations thereof. Examples of such monofunctional carboxylic acids are mandelic acid and its oxygen-substituted derivatives, and combinations thereof. Solvents preferred for use during resolution include polar protic and aprotic solvents that are capable of dissolving a compound of formula IV and the chiral acid and in which the desired diastereomeric salt has only limited solubility. Examples of such solvents include C₂-C₄ alcohols such as ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol; ethyl acetate; isopropyl acetate; tetrahydrofuran; acetonitrile; and combinations thereof. Diastereomeric salts thus formed are preferably in yields of about 25%, more preferably about 30%, and still more preferably about 35% out of the maximum yield of 50%. (Maximum yield is 50% since only one enantiomer can be obtained.)

[0072] It is preferred that salt formation be accomplished using diaroyl tartaric acids such as ditoluoyl tartaric acid (DTTA). Preferred diastereomeric salts are those formed by contacting, in the presence of a solvent, ditoluoyl-L-tartaric acid with free base E:



E

to form diastereomeric salts having the formula F:



F

wherein Tol is a toluoyl group. The use of ditoluoyl tartaric acid and a solvent that contains isopropanol, ethyl acetate and combinations thereof is particularly preferred. In one embodiment, the chiral resolving acid is preferably contacted with the free base in an amount of about 0.2 mole equivalents to about 0.4 mole equivalents relative to the free base. In another embodiment, the reaction preferably includes using a solution having about 0.7 grams to about 1.3 grams of chiral resolving acid per about 10 ml solvent (such as isopropanol and/or ethyl acetate) that is added to a hot solution (temperature of about 70 °C to about 80 °C) having a concentration of about 4 ml to about 6 ml solvent (such as isopropanol) per gram of free base E.

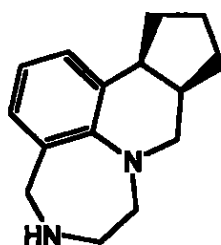
[0073] The diastereomeric salt formed, such as diastereomeric salt F, is then isolated by methods known in the art. For example, the solution of chiral resolving acid and free base can be heated to near boiling, and then the resulting diastereomeric salt slowly cooled over a period of time to ambient temperature or cooler (if desired). After cooling, the solution is filtered to isolate the crystals. Such a procedure as to diastereomeric salt F typically results in crystals that are easily filterable. To increase purity, the resulting diastereomeric salt may optionally be resuspended in a solvent such as isopropanol, refluxed for a sufficient time (such as from about 1 hour to about 3 hours) and gradually cooled to recrystallize the salt.

29
nnn22

[0074] Preferred yields of diastereomeric salts F are greater than about 25%, more preferably greater than about 30%, and still more preferably greater than about 35% (50% yield being maximum possible yield). The preferred chiral purity of the diastereomeric salt is greater than about 80 area percent HPLC, more preferably greater than about 85 area percent HPLC, and still more preferably greater than about 90 area percent HPLC relative to the total HPLC area of diastereomeric salts.

[0075] The resulting diastereomeric salt containing the desired enantiomer can be contacted, preferably in the presence of a solvent suitable for isolating the desired enantiomer, with an organic or inorganic acid having a pKa lower than the chiral resolving acid to form the desired resolved enantiomeric salt. Examples of such acids include hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, malic acid, succinic acid, trifluoro acetic acid, acetic acid, methane sulfonic acids, alkyl- and aryl- sulfonic acids and combinations thereof. Suitable solvents for forming the enantiomeric salt include polar solvents such as ethanol, methanol, isopropyl acetate, ethyl acetate, isopropanol, n-propanol, n-butanol, tetrahydrofuran, acetonitrile, and combinations thereof. Preferably, concentrated aqueous hydrochloric acid and ethyl acetate are employed.

[0076] In a preferred procedure a suspension of diastereomeric salt F in ethyl acetate and about 1 to about 1.5 molar equivalents hydrochloric acid (in concentrated aqueous form) relative to the diastereomeric salt is heated to reflux for about four hours to form the enantiomeric salt G:



HCl

G

[0077] The resulting enantiomeric salt may be isolated by techniques known to those skilled in the art such as by crystallization followed by separation of the crystals. For example, in one preferred embodiment the resulting solution of enantiomeric salt may be cooled gradually to form crystals of the enantiomeric salt, followed by filtration to isolate the crystals. The isolated crystals may then optionally

30
... 00030

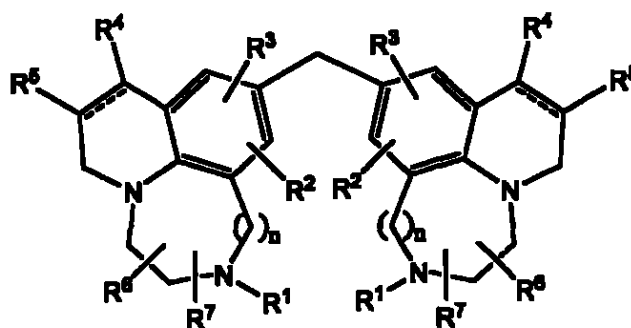
be recrystallized to increase purity. For example, in one preferred embodiment, the isolated crude enantiomeric salt is mixed in a suitable solvent and heated to dissolve the enantiomeric salt. The solution is then gradually cooled to effect crystallization. Examples of preferred solvents from which the enantiomeric salts are recrystallized include protic solvents such as C₁-C₄ alcohols including ethanol, methanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol; water miscible polar aprotic solvents such as tetrahydrofuran, dioxan, acetone, acetonitrile; water; and combinations thereof. Preferably, the recrystallization solvent used is a C₁ to C₄ alcohol or mixtures of C₁ to C₄ alcohols with water.

[0078] In a preferred embodiment, crude enantiomeric salt G is dissolved in hot denatured ethanol (about 60 °C to about 75 °C), and water is then added in a ratio of 1 ml water per about 10 ml to 15 ml ethanol. The resulting solution is then cooled to about 5 °C over 3 hours. The resulting enantiomeric salt G is easily filterable and has needle shaped crystal morphology. The crystals may then be optionally reduced in particle size such as by milling and/or micronization. Preferably, the enantiomeric salt G is reduced in particle size to convert the needles to short rods preferably having an aspect ratio of less than about three. Such size reduction of the needle shaped particles facilitates powder flow during subsequent processing. Preferably after particle size reduction, the median (50%) particle size of enantiomeric salt G is less than about 25 microns, and 90% of the particles are preferably less than about 70 microns as measured by laser diffraction (such as by a Malvern particle size analyzer or equivalent).

[0079] A compound of formula G, however formed, is preferably present in at least about 90 area percent HPLC chiral purity, more preferably at least about 95 area percent HPLC chiral purity, and even more preferably at least about 99 area percent HPLC or 99.5 area percent HPLC chiral purity relative to the total HPLC area of stereoisomers. The preferred yields of the product through the foregoing route are about 60% more preferably about 70%, and still more preferably about 80%.

[0080] Although we do not wish to be bound by any particular theory, it is believed that conversion of a compound of formula I to a compound of formula II using a solid formaldehyde equivalent such as paraformaldehyde or trioxane that may gradually dissolve and/or breakdown into formaldehyde in the reaction solvent minimizes formation of the corresponding methylene dimer.

[0081] For example when solid formaldehyde equivalent such as paraformaldehyde or trioxane in acetonitrile is used, a composition comprising a compound of formula II and preferably no more than about 10 area percent HPLC (determined by the UV absorption at 220 nm) more preferably no more than about 5 area percent HPLC of the corresponding methylene dimer of formula VII:



VII

is formed (based on total area of HPLC chromatogram). When dimethoxy methane in acetonitrile is used about 50 area percent HPLC of the corresponding methylene dimer is formed. When aqueous formaldehyde solution was used dimer was formed to about 20 area percent HPLC and the starting compound of formula I was degraded. Powdered paraformaldehyde is generally preferred, particularly when used in high dilution (20ml acetonitrile per 1 g compound of formula I) Trioxane gave similar results to the paraformaldehyde pills but typically with extended reaction times. Using paraformaldehyde pills lead to about 4 area percent HPLC of methylene dimer formation.

[0082] To the extent that the reaction product of this conversion is carried forward in the synthetic scheme, the formation of dimeric forms of the corresponding bis salts, free bases, diastereomeric salts, and enantiomeric salts is minimized, as well. The present invention preferably provides the compounds of formula II and all reaction products derived from them as compositions comprising the compounds of formula II or derivative thereof and less than about 10 area percent HPLC, more preferably less than about 7 area percent HPLC and even more preferably less than about 5 area percent HPLC of the corresponding methylene dimer, (based on total area of HPLC chromatogram). Thus, the invention provides compositions comprising the compounds of formula II and less than about 10 area percent HPLC of their corresponding methylene dimers, compositions comprising the bis salts of formula III

32

... 00072

and less than about 10 area percent HPLC of their corresponding methylene dimers, compositions comprising the free bases of formula IV and less than about 10 area percent HPLC of their corresponding methylene dimers, compositions comprising the diastereomeric salts of the invention and less than about 10 area percent HPLC of their corresponding methylene dimers, and compositions comprising the enantiomeric salts of the invention and less than about 10 area percent HPLC of their corresponding methylene dimers, (based on total area of HPLC chromatogram).

[0083] In a preferred embodiment, the process of the present invention provides a composition containing enantiomeric salt G. In some embodiments the composition contains enantiomeric salt G in an amount of at least about 98.5 weight percent and more preferably at least about 99 weight percent on an anhydrous basis, based on the total weight of the composition.

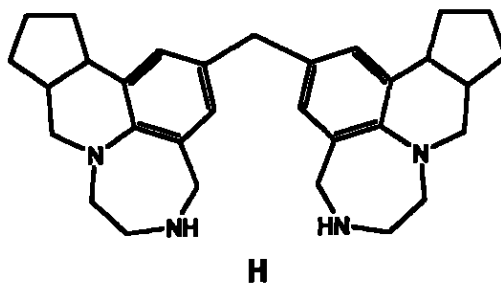
[0084] In some other embodiments, the composition containing enantiomeric salt G preferably contains from about 12.8 weight percent to about 14.8 weight percent, and more preferably from about 13.5 weight percent to about 14.5 weight percent HCl from G as measured by ion chromatography based on the total weight of the composition.

[0085] In other embodiments, the composition containing enantiomeric salt G preferably contains no more than about 2.0 area percent HPLC of total organic impurities and more preferably no more than about 1.5 area percent HPLC total organic impurities relative to the total area of the HPLC chromatogram. In other embodiments, the composition containing enantiomeric salt G preferably contains no more than about 0.8 area percent HPLC of any single impurity such as the corresponding methylene dimer and more preferably no more than about 0.5 area percent HPLC of any single impurity relative to the total area of the HPLC chromatogram. According to another embodiment, the composition containing enantiomeric salt G preferably contains no more than about 0.2 area percent HPLC of any single impurity relative to the total area of the HPLC chromatogram. According to yet another embodiment, the composition containing enantiomeric salt G preferably contains no more than about 0.2 area percent HPLC of total impurities relative to the total area of the HPLC chromatogram.

[0086] In yet other embodiments of the present invention, the composition containing enantiomeric salt G preferably contains no more than about 2.0 weight

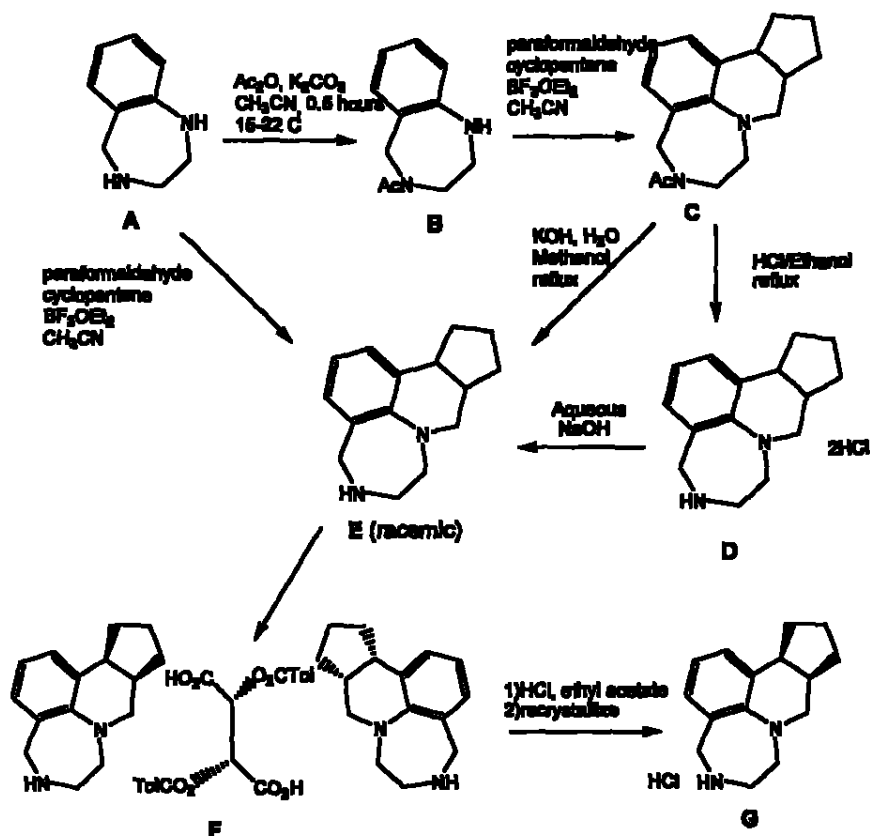
percent water and more preferably no more than about 0.30 weight percent water as measured by Karl Fischer titration based on the total weight of the composition.

[0087] In other embodiments, the composition contains G at least one residual solvent in an amount of about 0.5 weight percent or less. Other embodiments provide compositions containing Compound G and at least one organic impurity or residual solvent selected from at least one of ethanol, ethyl acetate, isopropanol, methanol, or a dimer compound of formula H:



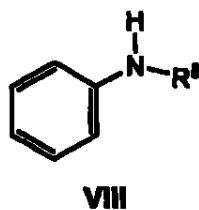
or a salt thereof. In yet other embodiments of the invention, the composition containing enantiomeric salt G preferably contains no more than about the following residual solvents individually alone or in any combination: 0.5 weight percent ethanol, 0.5 weight percent methanol, 0.5 weight percent ethyl acetate, 0.5 weight percent isopropanol and/or 0.5 weight percent *t*-butyl methyl ether based on the total weight of the composition.

[0088] One representative synthesis of compounds having formula G is shown in the following synthetic scheme and discussed in greater detail in the experimental examples that follow:

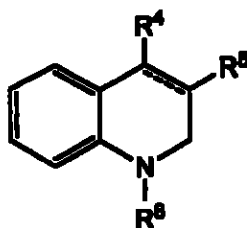
Scheme 2

[0089] The preferred overall yield of syntheses of this type is greater than about 10%, more preferably greater than about 15%, and still more preferably greater than about 20%.

[0090] The present invention also relates to compounds of formula IX and methods for preparing them. Such compounds of formula IX are useful, for example, for synthesis of psychotic and anti-obesity agents. In preferred embodiments, compounds of formula IX are prepared by contacting compound of formula VIII:



with an unsaturated reagent having formula $R^4\text{-CH=CH-R}^5$ or $R^4\text{-C}\equiv\text{C-R}^5$ in the presence of a Lewis acid, a formaldehyde equivalent and a reaction solvent, thereby forming a compound of formula IX:



IX

where the formaldehyde equivalent is preferably in solid form at least prior to the contacting.

[0091] Representative compounds according to the invention are those in which R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms or, taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety that is cycloalkyl, cycloalkenyl, bridged bicyclic alkyl, bridged bicyclic alkenyl, pyranyl or thiopyranyl in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone. Cyclic groups formed by R^4 and R^5 may optionally be substituted with one to three substituents independently selected from halogen, alkyl, or alkoxy. Particularly preferred compounds are those in which R^4 and R^5 , taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclopentyl moiety.

[0092] R^6 is a branched or straight chain alkyl group such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, or tertiary butyl; a hetero-substituted alkyl group such as a protected ethylamino or ethoxy group; an aryl; or an arylalkyl group. In preferred embodiments, R^6 is either methyl or benzyl.

[0093] Lewis acids useful for preparing compounds of formula IX include those that are capable of depolymerizing formaldehyde equivalents and those that facilitate the anilinium ion formation. Suitable acids include those previously mentioned, for example, those of formula TiX_4 , ZrX_4 , AlX_3 , BX_3 , SiX_4 , SnX_2 , SnX_4 , $\text{R}_y\text{AlX}_{(3-y)}$, $\text{R}_y\text{SiX}_{4-y}$, $\text{R}_y\text{BX}_{(3-y)}$, where X is a halogen or -OR; R is an alkyl or aryl; and y is 0-3, and combinations thereof. Boron trifluoride is particularly preferred.

[0094] Formaldehyde equivalents suitable for forming compounds of formula IX include those previously described such as paraformaldehyde (including prills and powders), dimethoxymethane, formalin, trioxane, and poly and oligomeric forms of

36

nnnsg

formaldehyde in general as well as solutions of formaldehyde. Formaldehyde equivalents that are provided to the reaction in solid form such as paraformaldehyde and trioxane are particularly preferred. A preferred unsaturated reagent for use in the present invention is cyclopentene.

[0095] Solvents useful in preparing compounds of formula IX include polar aprotic solvents such as alkyl nitriles (e.g., acetonitrile, propionitrile and butyronitrile), esters (e.g., ethyl acetate), N-alkyl formamides (e.g., dimethyl formamide), chlorinated hydrocarbons (e.g., methylene chloride), and mixtures thereof. Alkyl nitrile-containing solvents are preferred. Solvents containing nearly all acetonitrile are particularly preferred. Preferred solvents include those that contain at least about 90 weight percent alkyl nitrile, preferably at least about 95 weight percent alkyl nitrile, and still more preferably at least about 98 weight percent alkyl nitrile.

[0096] The solvent preferably is added in an amount sufficient to dissolve starting material. In some embodiments, solvent is added in concentrations of at least about 6 ml solvent per gram starting compound of formula VIII. The combination of boron trifluoride, paraformaldehyde and acetonitrile is particularly preferred. Reaction at temperatures between about 1°C to about 30°C are preferred. Relative to the compound of formula VIII, in a preferred embodiment, the reaction to form compounds of formula IX, employs from about 2 to about 4 mole equivalents BF₃, from about 2 to about 9 mole equivalents cyclopentene, and from about 0.9 to about 1.1 equivalents paraformaldehyde (prills) in acetonitrile (using about 10 ml to about 20 ml per 1g starting material) are particularly preferred.

[0097] Compounds of formula IX preferably are formed in yields of at least about 55%. In preferred embodiments compounds of formula IX are formed in yields greater than about 60%, more preferably yields greater than about 70%, even more preferably yields greater than 80%, and still more preferably yields greater than about 90%.

[0098] The invention is further demonstrated in the following examples. The examples are for purposes of illustration and are not intended to limit the scope of the present invention.

EXAMPLES**Example 1****4-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepine (B)**

[0099] To a 10 L jacketed reactor equipped with an overhead stirrer, thermocouple, condenser, and positive nitrogen pressure, was charged 8.8 L acetonitrile, 430.0 g (2.90 mol) compound A (1,4-benzodiazepine) and 441.0 g (3.19 mol, 1.1 eq) potassium carbonate. The stirred mixture was cooled to 0°C. Acetic anhydride (311.4 g, 3.05 mol, 1.05 eq) was added dropwise to the reaction mixture over a period of 30 minutes. The reaction was monitored by HPLC showing no more than 2% of compound A after 30 minutes. The reaction was quenched by addition of butylamine (21.2 g, 0.29 mol, 0.1 eq) and the inorganic solids were removed by filtration.

[00100] The cake was washed with 1.1 L acetonitrile. The filtrate was concentrated to a volume of 0.95 L by vacuum distillation (42 - 55 °C, 177-190 mmHg) and toluene (2.1 L) was added to the concentrate. The mixture was again concentrated to a volume of 1.20 L by vacuum distillation and toluene (0.52 L) was added. The reaction mixture was cooled to 35°C and seeds (200 mg of compound B) were added. Heptane (1.72 L) was added at 20°C and the mixture was cooled to 0°C for 1 h and to -5°C for 0.5 h.

[00101] The solid product compound B was collected by filtration and the cake was washed twice with 0.55 L of heptane. The yellow solid was dried for 24 hours under vacuum at 40°C to give 515.5 g compound B, (93% of theoretical). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 2.00(s, 1.2H), 2.1 (s, 1.8H), 3.02-3.13 (m, 2H), 3.58-3.62 (m, 2H), 4.40 (s, 0.4H), 4.56 (s, 0.8H), 5.59 (s, 0.4H), 5.65 (s, 0.8H) 6.67-6.82 (m, 2H), 7.00-7.16 (m, 2H) ppm.

Example 2**5-Acetyl-4,5,6,7,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*l*]quinoline (C)**

[00102] To a 1.0 L jacketed reactor equipped with an overhead stirrer, thermocouple, condenser, addition funnel and positive nitrogen pressure was charged acetylbenzodiazepine (40.0 g, 210 mmol, 1.0 eq.), paraformaldehyde prills (8.30 g, 210 mmol, 1.0 eq.), acetonitrile (480 ml) and cyclopentene (86.0 g, 1.26 mol,

6.0 eq.). To the reaction suspension at 12°C was added boron trifluoride etherate (80.5 g, 567 mmol, 2.7 eq.) in 20 minutes. The reaction mixture was heated. The reaction was monitored by HPLC. After the completion of the reaction, aqueous sodium hydroxide solution (50.0 g NaOH in 250 ml of water) was added. The resulting mixture was filtered, the top organic layer was washed with brine (50.0 ml). The organic layer was concentrated to 133 ml. Water (160 ml) was added to the hot concentrated mixture. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and filtered. The cake was washed with a mixture of water and acetonitrile (5:1, 60 ml, 2 times). The wet product (82.0 g) was dried in a vacuum oven for 20 h at 45°C to afford compound C (52.8 g, yield 93%) as an off-white solid. HPLC (area%): 94.5% C, 3.15% dimeric impurity compound methylene bis [(±)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.17-8.94 (m, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H), 4.81 (d, *j*=13.7Hz, 0.4H), 4.56 (d, *j*=15.3Hz, 0.6H), 4.35 (d, *j*=15.3Hz, 0.6H), 4.16 (m, 0.6H), 3.98 (d, *j*=13.7Hz, 0.4H), 3.73 (m, 0.4H), 3.49 (m, 0.4H), 3.30-2.81 (m, 4.6H), 2.63 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.27 (m, 2H) ppm. (two conformers at 25 °C) dimeric impurity compound methylene bis [(±)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline] : δ = 7.08-6.77 (m, 4H), 4.95 (m, 0.6H), 4.39 (m, 4H), 4.05 (m, 0.4H), 3.29-2.67 (m, 3H), 2.33-1.93 (m, 15H), 1.76-1.20 (m, 6H) ppm. LC/MS: (552 m/z)

Example 3

(-)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-Decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline (R,R)-di-*p*-toluoyltartaric acid salt (F) by alkaline hydrolysis

[00103] To a (2 L) jacketed reactor equipped with an overhead stirrer, thermocouple, condenser, and positive nitrogen pressure was charged methanol (500 ml), water (140 ml) and the mixture was cooled to 5 ± 5°C. Potassium hydroxide pellets (284.7 g, 2.263 mol) were added in 3-4 portions. The reaction mixture was warmed to 35 ± 5 °C and compound C (Scheme 2, 195.4 g, 0.650 mol) was added. The suspension was refluxed for 18 hours. After cooling the reaction mixture to 0°C, water (385.0 g) followed by concentrated hydrochloric acid (325.0 g, 3.25 mol, 5.0 eq) was added to the reaction mixture. Ethyl acetate (600 ml) was added and the mixture was stirred for 15 minutes and filtered. The cake was washed with ethyl acetate (1400 ml), the

39

nnn34

washes were kept separate from mother liqueur. The filtrate layers were split and the aqueous layer was extracted with washes from the filtrate. The combined organic layers were concentrated to a volume of 450 ml. Ethyl acetate (850 ml) was added to the mixture. The solution was concentrated to a volume of 300 ml. The concentrate was distilled twice azeotropically with isopropanol (750 ml). Isopropanol (700 ml) was charged to the residue and the mixture was heated to 70°C. The hazy solution was clarified by filtration over celite (16 g), and washed with isopropanol (100 ml). The solution of E (racemic) was heated to 70°C and a solution of di-p-toluoyl-L-tartaric acid (DTTA) (75.4 g, 0.165 mol, 0.30 eq) in isopropanol (800 ml) was added maintaining the internal temperature above 70°C.

[00104] Seeds were added and the reaction mixture was allowed to cool to 20 ± 5°C over a period of 3 hours. The solid F formed was collected by filtration (filtration time = 15 min, cake: height = 2.0 cm, diameter = 11.5 cm). The wet crude F (89.1 g) (87% chiral purity) was suspended in isopropanol (830 ml) and heated to reflux for 2 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, the solid was collected by filtration and washed with isopropanol (155 ml). After drying at 40°C for twelve hours, F (65.8g, 24% yield, of the theoretical yield of 50%) was obtained with 92% chiral purity. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.86 (d, J=8.0Hz, 4H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 4H), 7.14 (d, J=6.6Hz, 2H), 6.81 (dd, J=6.3, 7.3Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.90 (dd, J=13.8, 36.2Hz, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.02-2.87 (m, 10H), 2.59 (t, J=12.5Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.19-2.15 (m, 4H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 4H), 1.35-1.21 (m, 4H) ppm. Chiral HPLC: chirobiotic V 3.9 x 150 mm 5μm, eluent 1L Methanol /0.9g NH₄CF₃CO₂ flow: 1.5 ml, detect. 220 nm UV, Retention Time: E(S) = 4.71 min, E(R) = 4.38 min.

Example 4

(-)-4,5,6,7,8,9a,10,11,12,12a-Decahydrocyclopenta [c][1,4]diazepino[6,7,1-*b*]quinoline (R,R)-di-p-toluoyltartaric acid salt (F) by acidic hydrolysis

[00105] Compound C (0.30 kg, 1.1 mol) was added to a 5-10°C mixture of concentrated HCl (2.5 eq, 0.274kg, 2.77 moles) and ethanol (0.30L, 0.23 kg). The suspension was refluxed for 12-15 hours and reaction completion was monitored by HPLC. After the reaction was complete, ethyl acetate was added (0.802 kg, 0.90 L) over 40 minutes. The reaction mixture was cooled to ambient temperature, filtered and washed with ethyl acetate (0.40 L, 0.356 kg) to afford the di-hydrochloride salt D

(0.291g, 87%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.12 (m, 2H), 9.05 (m, 1H), 7.24 (d, J=7.23Hz, 1H), 7.18 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.82 (dd, J=6.4,7.3Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.93 (m, 1H), 2.87 (t, J=12.6Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.33 (m, 2H) ppm. Anal. Calculated for C₁₈H₂₂Cl₂N₂: C, 59.80; H, 7.38; Cl, 23.54; N, 9.30. Found: C, 59.82; H, 7.70; Cl, 23.42; N, 9.39.

[00106] D was heated to 75 ± 5°C in water (0.870 L, 0.874 kg) to give a solution. The free base was generated in aqueous NaOH (0.249 kg 50/50 w/w sodium hydroxide solution in 0.119 kg water) and was cooled to 35 ± 5°C in 1 hour before it was extracted with TBME (0.450 L, 0.329 kg). After a solvent exchange to isopropanol (0.92L, 0.710 kg), the organic layer was concentrated to (0.5 L, 0.459 kg). Isopropanol (0.920L, 0.710 kg) was added to the concentrated mixture. Di-p-toluoyl-L-tartaric acid (DTTA) (0.23 eq, 0.101 kg, 0.26 mole) in ethyl acetate (1.20 L, 1.02 kg) solution was added dropwise to the free base solution in 1 hour at 75 ± 5° C. The solution was cooled to ambient temperature in 6 hours. The product was filtered and washed with ethyl acetate (0.400 L, 0.352 kg). Finally, the crude F was re-slurried in IPA (0.88 L, 0.687 kg) at reflux for 2 hours and then cooled to ambient temperature for 4 hours. The product was filtered and washed with IPA (0.153 kg, 0.2 L). The wet product (223.7g) was dried in a vacuum oven for 24 hours at 40 °C to afford F (150.7g, 32.3 % yield from C). HPLC: 98.77%, Chiral Purity: 90%.

Example 5

(-)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-Decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,-
//]quinoline hydrochloride (G)

[00107] To a suspension of F (72.0 g, 171 mmol) in ethyl acetate (860 ml) in a 2.0 L flask, was added concentrated HCl (20.0 g, 205 mmol, 1.2 eq.) at ambient temperature. The suspension was refluxed for 3 hours and cooled to ambient temperature. It was filtered and washed with ethyl acetate (115 ml) to afford the crude hydrochloride salt (48.0 g, G). The latter was heated to 70°C in ethanol (276 ml, 200 proof, denatured with 4% ethyl acetate) and then water (22 ml) was added. The solution was cooled to 5 °C over 3 hours. The product was filtered and washed with ethanol (46 ml). The wet product (34.6 g) was dried in a vacuum oven for 20 hours at 40°C to afford G (32.0 g, yield 70%) as an off-white solid. HPLC (area %): 99.45% Chiral purity (HPLC): 99.9%

the mixture stirred overnight. Layers were separated. An inorganic solid was separated by filtration and the organic layer was extracted with ethyl acetate 3x10 ml. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . Evaporation of solvent and flash-chromatography with heptane/ethyl acetate gave 5-Methyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]quinoline (1.08g, 57% yield).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.04-6.96 (m, 2H), 6.63-6.58 (m, 2H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.63 (t, $J=9.93\text{Hz}$, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.60-1.34 (m, 4H) ppm.

LC-MS:(187m/z)

42

... 0000:2

-
- II**

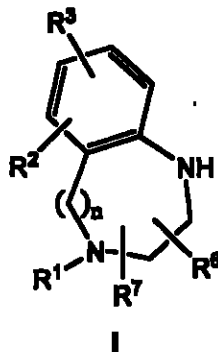
11

R² and R³ are, independently, hydrogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, halogen, carboxamido, carboalkoxy, perfluoroalkyl, cyano, alkanesulfonamido, alkanesulfonyl, alkanamido, amino, alkylamino, dialkylamino, perfluoroalkoxy, alkanoyloxy, alkanoyl, aroyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

n is 1 or 2;

R⁴ and R⁵ are, independently, hydrogen or alkyl or, taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety that is cycloalkyl, cycloalkenyl, bridged bicyclic alkyl, bridged bicyclic alkenyl, pyranyl or thiopyranyl in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone: and

39



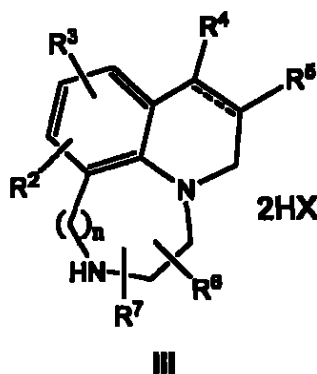
wherein:

n , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 and R^7 are as defined above,

with at least one formaldehyde equivalent and a reagent having either formula $R^4-CH=CH-R^5$ or formula $R^4-C\equiv C-R^5$, wherein R^4 and R^5 are as defined herein, in the presence of a Lewis acid and a reaction solvent to form a compound of formula II, providing that the formaldehyde equivalent is in solid form at least prior to the reaction.

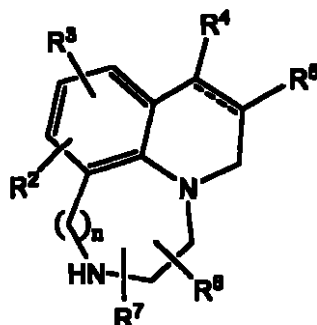
2. The method of claim 1 wherein the formaldehyde equivalent comprises paraformaldehyde.
3. The method of claim 1 or claim 2 wherein the reaction solvent comprises an alkyl nitrile.
4. The method of any one of claims 1 to 3 wherein R^1 is acetyl.
5. The method of any one of claims 1 to 4 wherein R^4 and R^5 , taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclopentyl moiety.
6. The method of any one of claims 1 to 5 wherein R^2 , R^3 , R^6 and R^7 are hydrogen.
7. The method of any one of claims 1 to 6 wherein n is 1.

8. The method of any one of claims 1 to 7 wherein the reaction solvent comprises at least about 90 weight percent acetonitrile.
9. The method of any one of claims 1 to 8 wherein the yield of the compound of formula II is greater than about 60%.
10. A product produced by the method of any one of claims 1 to 9.
11. The method of any one of claims 1 to 9 further comprising reacting the compound of formula II with an acid having a pKa less than 1 to form a bis salt of formula III:



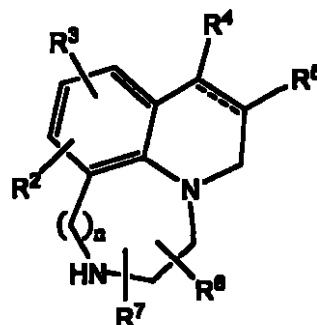
wherein X is a counterion to the acid having a pKa less than 1.

12. The method of claim 11 wherein X is a halogen, hydrogensulfate, or an alkyl- or aryl sulfonate.
13. The method of 11 wherein the acid is hydrochloric acid.
14. A product produced by the method of any one of claims 11 to 13.
15. The method of any one of claims 11 to 13 further comprising reacting the bis salt of formula III with a base to form a free base of formula IV:



IV.

16. The method of claim 15 wherein the base is aqueous sodium hydroxide.
17. The method of claim 15 or claim 16 wherein the free base of formula IV is extracted with an extraction solvent that is immiscible with water.
18. The method of claim 1 further comprising reacting the compound of formula II with a base to form a free base of formula IV:



IV.

19. The method of claim 18 wherein the base comprises a strong inorganic base.
20. The method of claim 18 or claim 19 wherein the base and compound of formula II are contacted in the presence of a polar solvent.
21. The method of claim 20 wherein the base is potassium hydroxide and the polar solvent comprises methanol.

[00108] Analysis of separate batches of G prepared according to the procedures of Examples 1, 2, 4, and 5 are described in the following table:

Tests	Batch 1	Batch 2	Batch 3	Batch 4
Purity (HPLC) (area %)				
A) Total Organic Impurities	0.29%	0.43%	1.48%	0.51%
B) Largest Single Impurity	0.11% ^a	0.21% ^a	0.58% [RRT=3.31] ^b	0.28% [RRT=3.31] ^b
HCl Content (weight %) (Ion Chrom.)	14.1%	14.0%	13.8%	14.0%
Water Content (wt%, KF)	0.26%	0.10%	0.11%	0.12%
Chiral Purity (area%) (HPLC)	Not tested	Not tested	0.06% Enantiomer	0.12% Enantiomer
Residual Solvents (wt%) (GC)				
Acetonitrile	ND,	ND,	ND,	ND
Cyclopentane	DL=5 Not tested	DL=8 ppm Not tested	DL=7 ppm ND,	DL=2 ppm ND,
Ethanol	0.08%	0.18%	DL=0.0005% 0.48%	DL=0.0001% 0.21%
Ethyl Acetate	0.001%	ND, DL=0.0010%	0.01%	0.002%
Isopropanol	ND, DL=0.00	ND, DL=0.0081%	ND, DL=0.0032%	ND, DL=0.0010%
t-Butyl methyl ether	Not Tested	Not Tested	Not Tested	ND, DL= 0.0003%

ND = None detected.

DL = Detection limit.

NMT = Not more than.

RRT = Relative retention time.

a: Purity was tested by a preliminary development method.

b: Actual RRT=3.22 (Variation due to HPLC gradient).

Example 6

(±)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-Decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*g*]quinoline

[00109] BF₃·OEt₂ (2.2 ml, 17.5 mmol) was dropped to a mixture of benzodiazepine (0.74g, 5 mmol), cyclopentane (3.6 ml, 40.0 mmol), paraformaldehyde (165 mg, 5.5 mmol) in acetonitrile (20 ml) at room temperature. The mixture was heated at 45°C (oil bath) for 5 h. It was concentrated *in vacuo*. The residue was taken up with EtOAc (150 ml) and washed first with a mixture of aqueous Na₂CO₃ and NaOH (200

ml), and then with brine (200 ml). The organic layer was dried and added HCl (1 N in diethyl ether, 10 ml) and the resultant precipitates were collected by filtration. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel (5-15% MeOH in CH₂Cl₂) to afford E (0.70 g, 53% yield.)

Example 7

5-Benzyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]quinoline

[00110] N-Phenyl-benzyl amine (4.58g, 25.00 mmol) was dissolved in 57 ml acetonitrile under N₂ atmosphere. Cyclopentene (10.22g, 150.0 mmol) and paraformaldehyde (788 mg, 26.25 mmol) were added in one portion. The mixture was cooled to 1.5°C and BF₃·OEt₂ (8.87g, 62.50 mmol) was added over a period of 2 minutes. The cooling bath was removed after addition was completed (reaction temp=9°C). The reaction was completed after 2 hours (HPLC).

[00111] NaOH (10.5g in 20 ml water) was added and the mixture stirred overnight. Layers were separated. An inorganic solid was separated by filtration and the organic layer was extracted with ethyl acetate (3 times, 10 ml). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. Evaporation of solvent and flash-chromatography with heptane/ethyl acetate gave 5-Benzyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]quinoline (5.97g, 91% yield).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.51-7.19 (m, 5H), 7.05 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.88 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.57-6.52 (m, 2H), 4.50 (dd, J=16.5, 24.2Hz, 2H), 3.09 (dd, J=5.0, 11.7Hz, 1H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.63-1.40 (m, 4H) ppm.

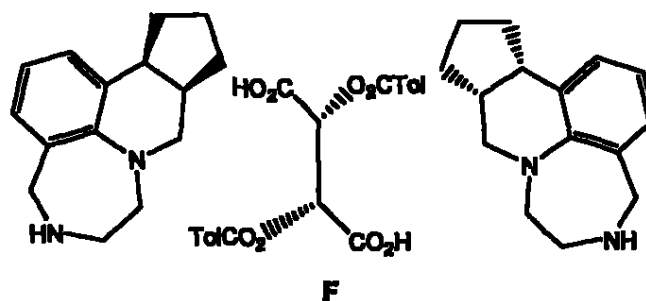
LC-MS: (263m/z)

Example 8

5-Methyl-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-cyclopenta[c]quinoline

[00112] N-methyl aniline (1.07g, 10.0 mmol) was dissolved in 23 ml acetonitrile under N₂ atmosphere. Cyclopentene (4.08 g, 60.0 mmol) and paraformaldehyde (300 mg, 10.0 mmol) were added in one portion. The mixture was cooled to 1.5°C and BF₃·OEt₂ (3.55g, 25.0 mmol) was added over a period of 2 minutes. The cooling bath was removed after addition was completed (reaction temp=9°C). The reaction was completed after 2 hours (HPLC). NaOH (10.5g in 20 ml water) was added and

22. A product produced by the method of any one of claims 15 to 21.
23. The method of any one of claims 15 to 21 further comprising reacting the free base of formula IV with a chiral resolving acid to form a diastereomeric salt.
24. The method of claim 23 wherein the chiral resolving acid is a monofunctional carboxylic acid, difunctional carboxylic acid, sulfonic acid, phosphonic acid, or combinations thereof.
25. The method of claim 23 or claim 24 wherein the free base of formula IV and chiral resolving acid are reacted in the presence of a polar solvent that is capable of dissolving the compound of formula IV and is capable of crystallizing the diastereomeric salt therefrom.
26. The method of claim 25 wherein the acid is ditoluoyl tartaric acid and the polar solvent comprises isopropanol, ethyl acetate or combinations thereof.
27. The method of claim 25 wherein the diastereomeric salt produced is at least one of formula F:



wherein Tol is a toluoyl group.

28. A product produced by the method of any one of claims 23 to 27.

29. The method of any one of claims 23 to 27 further comprising contacting the diastereomeric salt and an acid having a pKa lower than the chiral resolving acid to form a corresponding enantiomeric salt.

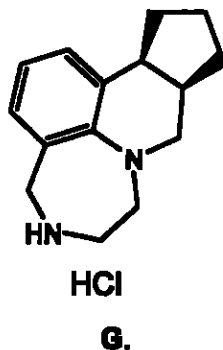
30. The method of claim 29 wherein the diastereomeric salt and the acid are contacted in the presence of a polar solvent capable of crystallizing the corresponding enantiomeric salt therefrom.

31. The method of claim 30 wherein the acid is hydrochloric acid and the polar solvent comprises ethyl acetate.

32. The method of any one of claims 29 to 31 further comprising crystallizing the enantiomeric salt from a solution comprising aqueous alcohol.

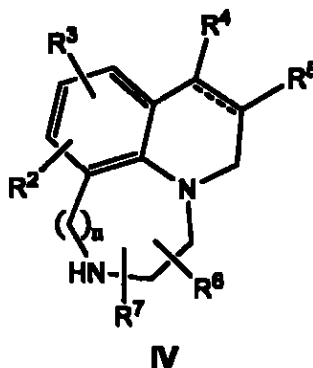
33. A product produced by the method of any one of claims 29 to 32.

34. The method of claims 29 to 32 wherein the enantiomeric salt is at least one compound of formula G:



35. A product produced by the method of claim 34.

36. A method for preparing a compound of formula IV:



wherein:

R^2 and R^3 are, independently, hydrogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, halogen, carboxamido, carboalkoxy, perfluoroalkyl, cyano, alkanesulfonamido, alkanesulfonyl, alkanamido, amino, alkylamino, dialkylamino, perfluoroalkoxy, alkanoyloxy, alkanoyl, aroyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

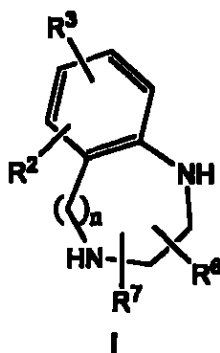
R^6 and R^7 are, independently, hydrogen or alkyl;

n is 1 or 2;

R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl or, taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety that is cycloalkyl, cycloalkenyl, bridged bicyclic alkyl, bridged bicyclic alkenyl, pyranyl or thiopyranyl in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone; and

the dotted line represents an optional double bond,

which comprises reacting compound of formula I



wherein n , R^2 , R^6 , R^7 and R^8 are, as defined above,

with at least one formaldehyde equivalent and a reagent having either formula R^4 -CH=CH- R^5 or formula R^4 -C≡C- R^5 , in the presence of a Lewis acid and a reaction solvent to form a compound of formula IV,

51
non-
providing the formaldehyde equivalent is in solid form at least prior to the reaction.

37 The method of claim 36 wherein the formaldehyde equivalent comprises paraformaldehyde.

38. The method of claim 36 or claim 37 wherein the reaction solvent comprises an alkyl nitrile.

39. The method of any one of claims 36 to 38 wherein R^4 and R^5 , taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclopentyl moiety.

40. The method of any one of claims 36 to 39 wherein R^2 , R^3 , R^6 and R^7 are hydrogen.

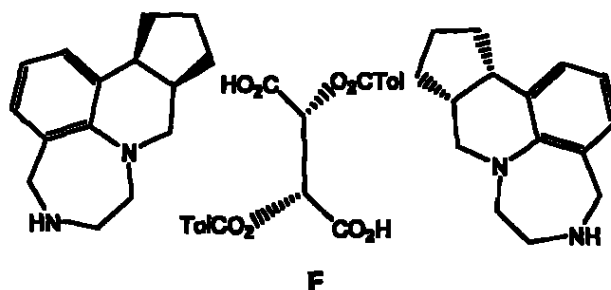
41 The method of any one of claims 36 to 40 wherein n is 1.

42. The method of any one of claims 36 to 40 wherein the reaction solvent comprises at least about 90 weight percent acetonitrile.

43. The method of any one of claims 36 to 42 further comprising contacting the free base of formula IV with a chiral resolving acid to form a diastereomeric salt.

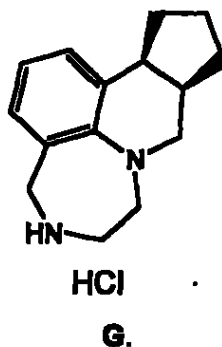
44. The method of claim 43 wherein the chiral resolving acid is ditoluoyl tartaric acid.

45. The method of claim 44 wherein the diastereomeric salt produced is at least one of formula F:



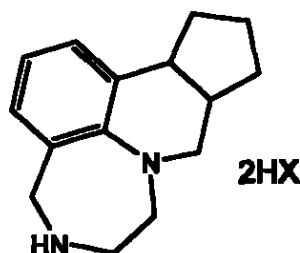
wherein Tol is a toluoyl group.

46. A product produced by the method of any one of claims 43 to 45.
47. The method of any one of claims 43 to 45 further comprising contacting the diastereomeric salt with an acid having a pKa lower than the chiral resolving acid to form a corresponding enantiomeric salt.
48. The method of claim 47 wherein the acid comprises hydrochloric acid, and the diastereomeric salt and the acid are contacted in the presence of a polar solvent that comprises ethyl acetate.
49. A product produced by the method of claim 47 or claim 48.
50. The method of claim 47 or claim 48 further comprising crystallizing the enantiomeric salt from a solution comprising aqueous alcohol.
51. The method of claim 50 wherein the crystallized enantiomeric salt is at least one compound of formula G:



52. A product produced by the method of claim 50 or claim 51.

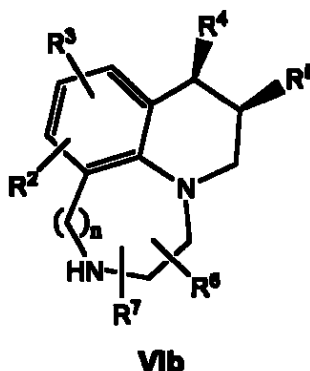
53. A compound having formula:



wherein X is a counterion of an acid having a pKa less than 1.

54. The compound of claim 53 wherein X is Cl.

55. A composition comprising a diastereomeric salt of a diaroyl-L-tartaric acid and a free base of formula VIb:



wherein:

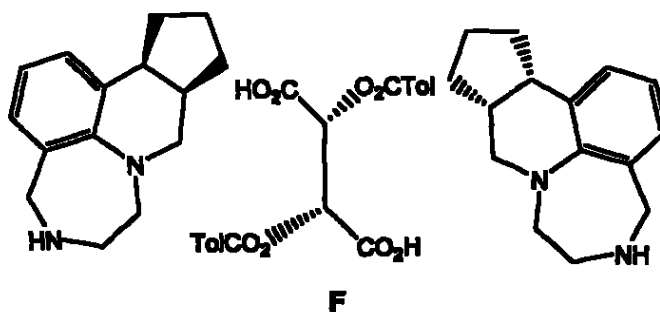
R^2 and R^3 are, independently, hydrogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, halogen, carboxamido, carboalkoxy, perfluoroalkyl, cyano, alkanesulfonamido, alkanesulfonyl, alkanamido, amino, alkylamino, dialkylamino, perfluoroalkoxy, alkanoyloxy, alkanoyl, aroyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl or, taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety selected that is cycloalkyl, cycloalkenyl, bridged bicyclic alkyl, bridged bicyclic alkenyl, pyranyl or thiopyranyl in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone;

the dotted line represents an optional double bond;
 R^6 and R^7 are, independently, hydrogen or alkyl; and
 n is 1 or 2.

56. The diastereomeric salt of claim 55 wherein the diaroyl tartaric acid is ditoluoyl-L-tartaric acid.

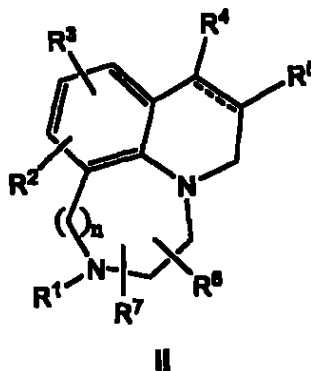
57. The diastereomeric salt of claim 55 having formula F:



wherein Tol is a toluoyl group.

58. A composition comprising:

a) at least about 90 area percent HPLC of a compound of formula II:



wherein:

R^1 is alkyl, alkanoyl, aroyl, carboalkoxy, or carboalkoxyaryl;

R^2 and R^3 are, independently, hydrogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, halogen, carboxamido, carboalkoxy, perfluoroalkyl, cyano, alkanesulfonamido, alkanesulfonyl, alkanamido, amino, alkylamino, dialkylamino, perfluoroalkoxy, alkanoyloxy, alkanoyl, aroyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

55

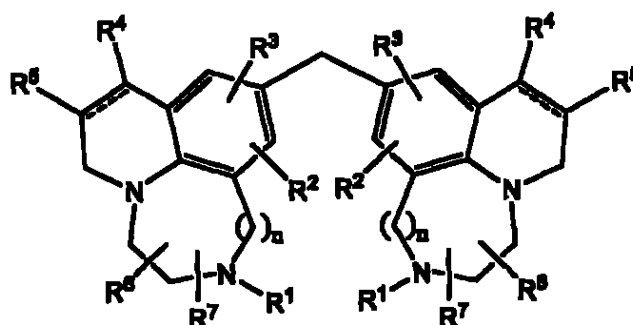
R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl or, taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety selected that is cycloalkyl, cycloalkenyl, bridged bicyclic alkyl, bridged bicyclic alkenyl, pyranyl or thiopyranyl in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone;

the dotted line represents an optional double bond;

R^6 and R^7 are, independently, hydrogen or alkyl; and

n is 1 or 2; and

b) a compound of formula VII:



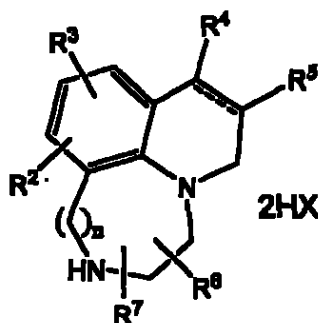
VII

In less than an amount of about 10 area percent HPLC.

59. The composition of claim 58 wherein R^1 is acetyl, R^2 , R^3 , R^6 and R^7 are hydrogen, n is 1, and R^4 and R^5 , taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclopentyl moiety.

60. A composition comprising:

a) a compound of formula III:



III

wherein:

R^2 and R^3 are, independently, hydrogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, halogen, carboxamido, carboalkoxy, perfluoroalkyl, cyano, alkanesulfonamido, alkanesulfonyl, alkanamido, amino, alkylamino, dialkylamino, perfluoroalkoxy, alkanoyloxy, alkanoyl, aroyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl or, taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety selected that is cycloalkyl, cycloalkenyl, bridged bicyclic alkyl, bridged bicyclic alkenyl, pyranyl or thiopyranyl in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone;

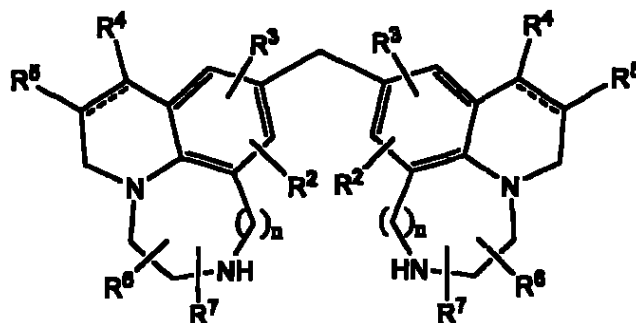
the dotted line represents an optional double bond;

R^6 and R^7 are, independently, hydrogen or alkyl;

n is 1 or 2; and

X is counterion to an acid having a pK_a less than 1; and

b) a compound of formula:

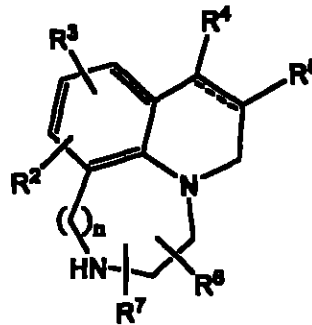


or a salt thereof, in less than an amount of about 10 area percent HPLC.

61. The composition of claim 60 wherein each of R^2 , R^3 , R^6 and R^7 is hydrogen, n is 1, X is Cl, and R^4 and R^5 , taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclopentyl moiety.

62. A composition comprising:

a) a diastereomeric salt of a diaroyl tartaric acid and a free base of formula IV:



IV

wherein:

R^2 and R^3 are, independently, hydrogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, halogen, carboxamido, carboalkoxy, perfluoroalkyl, cyano, alkanesulfonamido, alkanesulfonyl, alkanamido, amino, alkylamino, dialkylamino, perfluoroalkoxy, alkanoyloxy, alkanoyl, aroyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, or heteroarylalkyl;

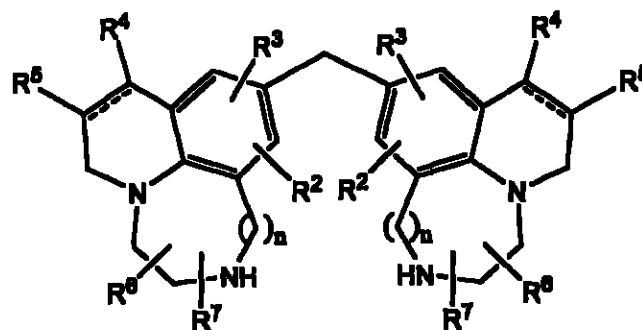
R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl or, taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety selected that is cycloalkyl, cycloalkenyl, bridged bicyclic alkyl, bridged bicyclic alkenyl, pyranyl or thiopyranyl in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone;

the dotted line represents an optional double bond;

R^6 and R^7 are, independently, hydrogen or alkyl; and

n is 1 or 2; and

b) a compound of formula

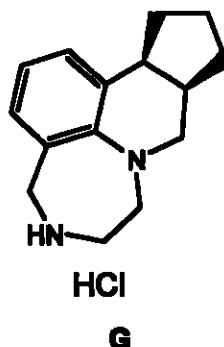


or a salt thereof in an amount of less than about 10 area percent HPLC.

63. The composition of claim 62 wherein the diaroyl tartaric acid is di-p-toluoyl-L-tartaric acid; each of R^2 , R^3 , R^6 and R^7 is hydrogen; n is 1; and R^4 and R^5 , taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclopentyl moiety.

64. A composition comprising:

a) a compound of formula G:

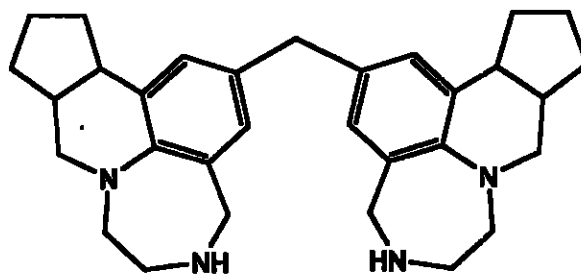


and

b) one or more organic impurities in a total amount of about 2 area percent HPLC or less, or one or more residual solvents in a total amount of 1.0 weight percent or less, or combinations thereof.

65. The composition of claim 64 wherein compound G is present in an amount of at least about 96.5 weight percent on an anhydrous basis, based on the total weight of the composition.

66. The composition of claim 64 wherein the organic impurities or residual solvents comprise at least one of ethanol, ethyl acetate, isopropanol, methanol, or a dimer compound of the formula:



or a salt thereof.

59

00059

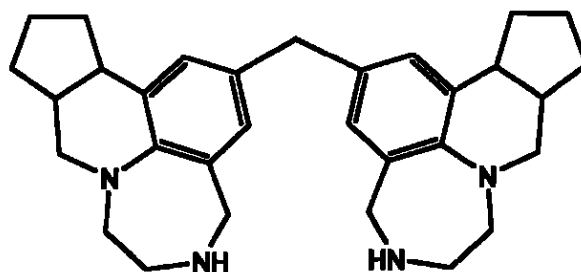
WO 2006/052768

PCT/US2005/040062

67. The composition of claim 64 wherein the organic impurities or residual solvents comprise at least one of the dimer compound, or a salt thereof, or ethanol.

68. The composition of claim 64 wherein the single largest organic impurity is present in an amount of about 0.6 area percent HPLC or less.

69. The composition of claim 68 wherein the single largest impurity is a compound of the formula:



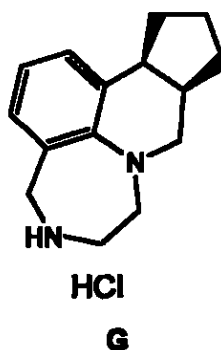
or a salt thereof.

70. The composition of claim 64 wherein the total residual solvents are present in an amount of 0.5 weight percent or less.

71. The composition of claim 70 wherein the residual solvent comprises ethanol.

72. A composition comprising

a) a compound of formula G:



and

60

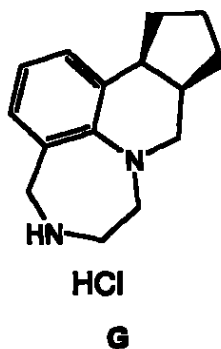
nnn69

WO 2006/052768

PCT/US2005/040062

b) water in an amount of about 2.0 weight percent or less, based on the total weight of the composition.

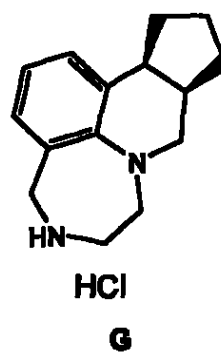
73. A compound of formula G:



In the form of needle shaped crystals.

74. The compound of claim 73 wherein the needle shaped crystals are reduced to have an aspect ratio of less than about 3.

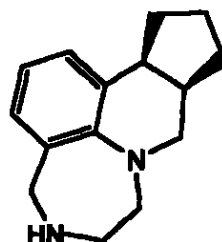
75. A compound of formula G:



having a median particle size of less than about 25 microns.

76. The compound of claim 75 wherein 90% of the particles have a particle size of less than about 70 microns.

77. A composition comprising a compound of formula G:



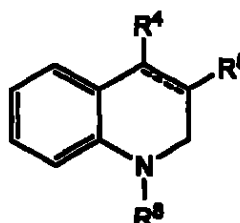
HCl

G

wherein the hydrogen chloride content is from about 12.8 weight percent to about 14.8 weight percent as measured by ion chromatography, based on the total weight of the composition.

78. The composition of claim 77 wherein the compound of formula G has a chiral purity of at least about 99.5 area percent HPLC in the composition.

79. A method for preparing a compound of formula IX



IX

wherein:

R⁸ is a branched or straight chain alkyl group; a hetero-substituted alkyl group; an aryl group or an arylalkyl group; and

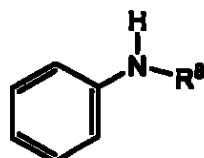
R⁴ and R⁵ are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 8 carbon atoms, or taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety that is cycloalkyl, cycloalkenyl, bridged bicyclic alkyl, bridged bicyclic alkenyl, pyranyl or thiopyranyl in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone,

comprising

reacting a compound of formula VIII:

62

nnns



VIII

with a reagent having formula $R^4-CH=CH-R^5$ or formula $R^4-C\equiv C-R^5$ in the presence of a Lewis acid, a formaldehyde equivalent, and a reaction solvent, to form a compound of formula IX providing the formaldehyde equivalent is in solid form at least prior to the reaction.

80. The method of claim 79 wherein the reagent is cyclopentene; the Lewis acid is boron trifluoride; the formaldehyde equivalent is paraformaldehyde; the reaction solvent is acetonitrile; R^4 and R^5 together form a cyclopentyl moiety; and R^8 is methyl or benzyl.

81. A product produced by the method of claim 79 or claim 80.

PROCES PARA PREPARAR COMPUESTOS DE QUINOLINA Y PRODUCTOS**OBTENIDOS DE ESTOS****CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se relaciona con métodos para sintetizar compuestos de tetrahydroquinolina, así como también intermediarios y productos asociados con tales métodos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

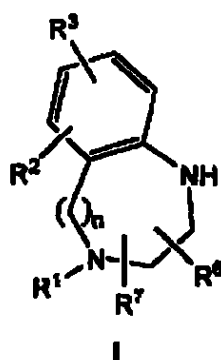
[0002] La Solicitud de Patente Internacional WO 03/091250, en el nombre de Ramamoorthy, describe compuestos que contienen tetrahydroquinolina, métodos para su preparación, y los métodos para utilizarlos como, por ejemplo, agentes psicóticos y antiobesidad. Se desean métodos sintéticos alternativos para estos y otros compuestos que contienen tetrahydroquinolina.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0003] En un aspecto, la presente invención suministra métodos para preparar compuestos que contienen tetrahydroquinolina al hacer reaccionar benzodiazepinas con paraformaldehído y porciones insaturadas adecuadas tales como alquenos (incluyendo dienos) o alquinos. En ciertas modalidades, los métodos de la invención se dirigen a la preparación de tetrahydroquinolinas e involucra hacer reaccionar benzodiazepina con un equivalente de formaldehído sólido, tal como paraformaldehído y un alqueno o alquino en la presencia de un ácido Lewis y un solvente de

reacción. Los solventes de reacción útiles para formar tales compuestos que contienen tetrahydroquinolina incluyen solventes apróticos polares tales como alquilnitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo y butironitrilo), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo), hidrocarburos clorinados (por ejemplo, cloruro de metileno), N-alquil formamidas (por ejemplo, dimetil formamida), y mezclas de estos.

[0004] Ciertos métodos preferidos incluyen suministrar un compuesto de la fórmula I:



en donde:

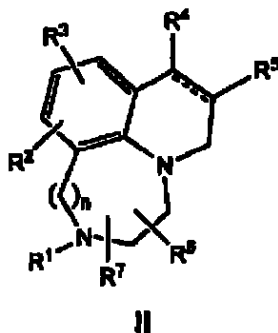
R¹ es alquilo, alcanoilo, aroilo, carboalcoxi, o carboalcoxiarilo;

R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboxamido, carboalcoxi, perfluoroalquilo, ciano, alcanosulfonamido, alcanosulfonilo, alcanamido, amino, alquilamino, dialquilamino, perfluoroalcoxi, alcanoiloxi, alcanoilo, aroilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 y R^7 son, independientemente, hidrógeno o alquilo;

n es 1 o 2; y

Poner en contacto el compuesto de la fórmula I con al menos un equivalente de formaldehído y un reactivo que tiene la fórmula $R^4\text{-CH=CH-R}^5$ o fórmula $R^4\text{-C}\equiv\text{C-R}^5$, en la presencia de un ácido Lewis y un solvente de reacción para formar un compuesto de la fórmula II:



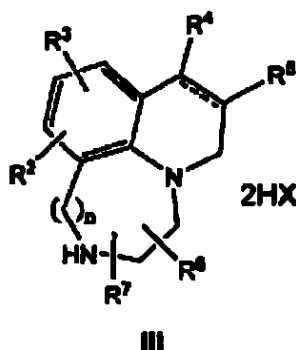
en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , y n son como se definieron anteriormente; el equivalente de formaldehído está en la forma de sólido por algún tiempo antes de entrar en contacto;

R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos están unidos, forman una porción cíclica que es cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo bicíclico puenteado, alquenilo bicíclico puenteado, piranilo o tiopiranilo en el que el átomo de azufre se oxida opcionalmente al sulfóxido o sulfona; y

la línea de puntos representa un enlace doble opcional.

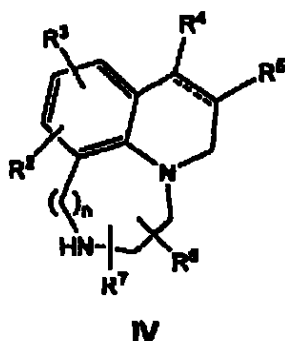
nnns8

[0005] Los métodos preferidos de la invención adicionalmente comprenden poner en contacto un compuesto de la fórmula II con un ácido que tiene un pKa menor de 1 y forma una sal bis de la fórmula III:



en donde X es el contraión del ácido tal como, por ejemplo, halógeno, hidrogensulfato, o un alquil- o aril-sulfonato.

[0006] Los métodos de la invención incluye adicionalmente poner en contacto la sal bis de la fórmula III con una base, que forma lo tanto una base libre que tiene la fórmula IV:



[0007] Las bases preferidas son hidróxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos, fosfatos, bases orgánicas, y combinaciones de estas. Particularmente se prefiere hidróxido de sodio en una solución acuosa. Las bases libres de

acuerdo con la invención pueden alternativamente ser formadas al poner en contacto un compuesto de la fórmula II con una base. Las bases libres de acuerdo con la invención también se pueden preparar al poner en contacto un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 se reemplaza por hidrógeno, con un equivalente de formaldehído y un reactivo que tiene la fórmula $R^4-CH=CH-R^5$ o fórmula $R^4-O\equiv C-R^5$ en la presencia de un ácido Lewis y un solvente de reacción, en donde el equivalente de formaldehído está en la forma de sólido al menos antes de entrar en contacto.

[0008] La base libre de la fórmula IV típicamente se forma como una mezcla racémica. En donde se prefiere un enantiómero particular que se puede suministrar sustancialmente libre del enantiómero correspondiente por métodos de separación y aislamiento conocidos en la técnica incluyendo, por ejemplo, cromatografía líquida de alto desempeño y resolución de sal quiral, o por técnicas descritas aquí.

[0009] El compuesto racémico de la fórmula IV se trata con un agente quiral para formar una mezcla diastereomérica de estos. En ciertas modalidades, el compuesto racémico de la fórmula IV se trata con un ácido quiral para formar una sal diastereomérica de este. Como se usa aquí, el término "sal diastereomérica" se refiere al aducto de un compuesto quiral de la fórmula IV con un ácido quiral. La mezcla diastereomérica resultante se separa luego por medios adecuados para obtener la sal diastereomérica deseada. Tales medios adecuados para separación de mezclas diastereoméricas son bien conocidas por un experto en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, aquellos métodos descritos

69

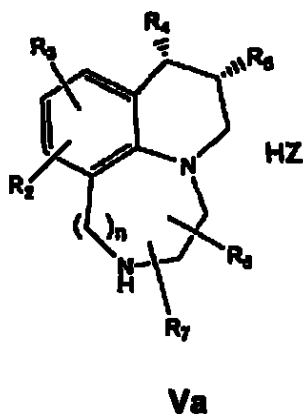
aquí. Se apreciará que, dependiendo del ácido quiral utilizado, puede haber una o más porciones carboxilato presentes. En ciertas modalidades, el ácido quiral tiene dos porciones carboxilato al igual que con, por ejemplo, ácido tartárico o un derivado de este.

[0010] El término "separado por medios físicos adecuados" se refiere a métodos de separación de mezclas diastereoméricas y enantioméricas. Tales métodos son bien conocidos en la técnica e incluyen cristalización preferencial, destilación, y trituración, entre otros. Los agentes quirales y métodos de separación se describen en detalle en Stereochemistry of Organic Compuestos, Eliel, E. L. and Wilen, S. H., 1994, publicado por John Wiley and Sons.

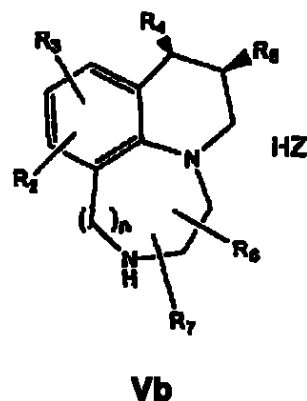
[0011] En modalidades preferidas, las sales diastereoméricas así formadas se ponen en contacto con un ácido orgánico o inorgánico que tiene un pKa menor que el ácido de resolución quiral para formar la sal enantiomérica deseada. Como se usa aquí, el término "sal enantiomérica" se refiere a la sal del compuesto de resolución quiral de la fórmula IV, en donde dicho compuesto de la fórmula IV está enriquecido en un enantiómero. Como se usa aquí, el término "enriquecido enantioméricamente", como se usa aquí significa que un enantiómero hace al menos 85% de la preparación. En ciertas modalidades, el término enantioméricamente enriquecido significa que al menos 90% de la preparación es una de los enantiómeros. En otras modalidades, el término significa que al menos 95% de la preparación es uno de los enantiómeros. Ácidos para formación de sal enantiomérica

incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico, ácido málico, ácido succínico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácidos metano sulfónicos, ácidos alquil- y aril sulfónicos, y combinaciones de estos.

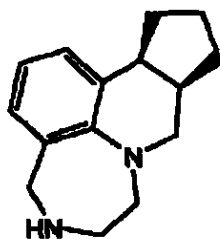
[0012] Así, sales enantioméricas representativas son aquellas, por ejemplo, de la fórmula Va o Vb



o



en donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y n son como se definieron anteriormente y cada Z es un contra ión de los ácidos mencionados anteriormente. Ejemplos de Z incluyen, pero no se limitan a, halógenos tales como Cl, Br y I, y a iones que incluyen HSO_4 , H_2PO_4 , MsO (en donde Ms es mesilato), AcO (en donde Ac es acetilo), maleato, y succinato. Las sales enantioméricas una vez formadas preferiblemente se recristalizan para mejorar la pureza. Los solventes de recristalización adecuados incluyen alcohol acuoso tal como alquil alcoholes similares a metanol, etanol, isopropanol, y butanol. En modalidades preferidas, la sal enantiomérica es un compuesto de la fórmula G:



HCl

G

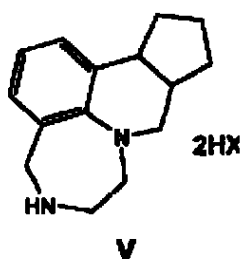
En un porcentaje de área de pureza quiral mayor de aproximadamente 90, preferiblemente mayor de aproximadamente 95 por ciento de área de pureza quiral, más preferiblemente mayor de aproximadamente 99 por ciento de área de pureza quiral (porcentaje de área de HPLC desde el enantiómero relativo deseado al área total de HPLC de estereoisómeros (enantiómeros)). El nombre de la base libre del compuesto G es (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina. La sal como se muestra en la fórmula G tiene una rotación óptica (-). Un experto en la técnica podría reconocer que la rotación óptica de G puede cambiar si se convierte a la forma de base libre.

[0013] La presente invención también suministra los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, G, Va, y Vb y otros intermediarios sintéticos y productos que se producen de acuerdo con los anteriores métodos. Preferiblemente, tales compuestos se suministran en pureza mayor de aproximadamente 90 por ciento en peso.

[0014] Por ejemplo, la presente invención suministra compuestos de fórmula V:

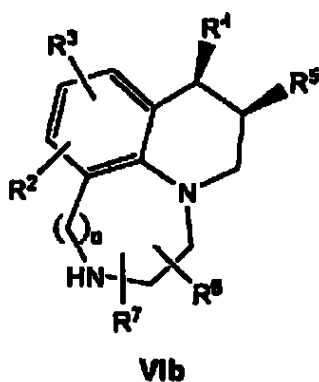
... 00071

21



en donde X es un contraión de un ácido que tiene un pKa menor de 1.

[0015] La presente invención también suministra composiciones que comprenden una sal diastereomérica d un ácido diaroil-L-tartárico y una base libre de la fórmula **VIb**:

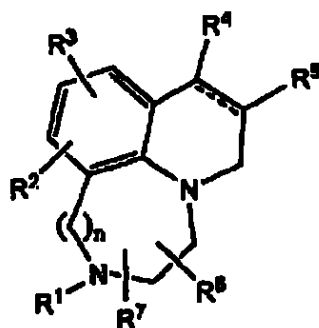


en donde cada uno de R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y n es como se definió anteriormente y ninguno de R⁴ y R⁵ es hidrógeno.

[0016] En otras modalidades, se suministran composiciones que incluyen al menos aproximadamente 90 por ciento de área HPLC de un compuesto de la fórmula **II**:

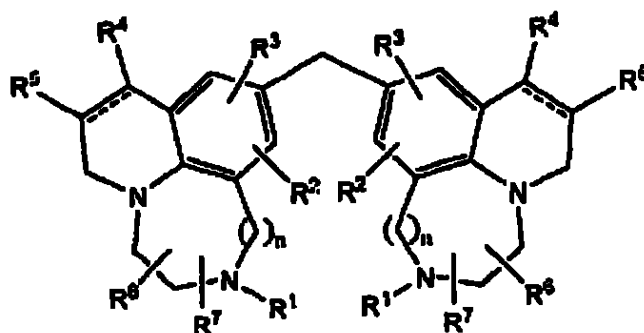
000072

72



II

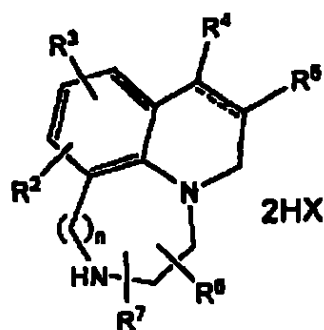
en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y n es como se definió anteriormente y un compuesto de la fórmula VII:



VII

es menor de una cantidad de aproximadamente 10 por ciento de área HPLC.

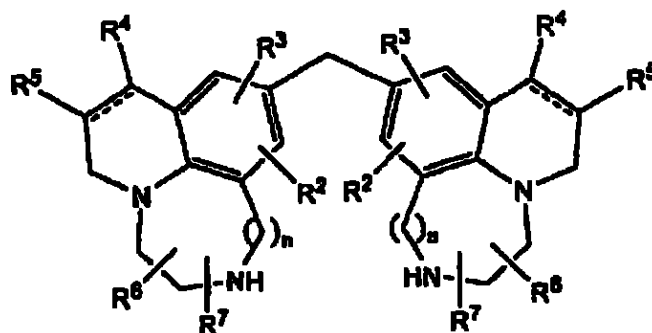
[0017] En todavía otras modalidades, se suministran composiciones que incluyen un compuesto de la fórmula III:



III

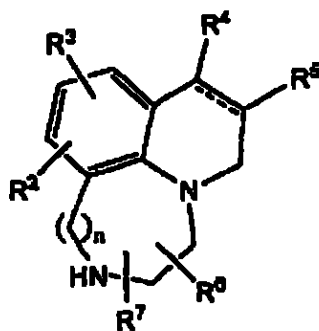
nnn72

en donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , n , y X es como se definió anteriormente; y un compuesto de la fórmula **X**:

**X**

en donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y n es como se definió anteriormente, o una sal de estos, es menor de una cantidad de aproximadamente 10 por ciento de área HPLC.

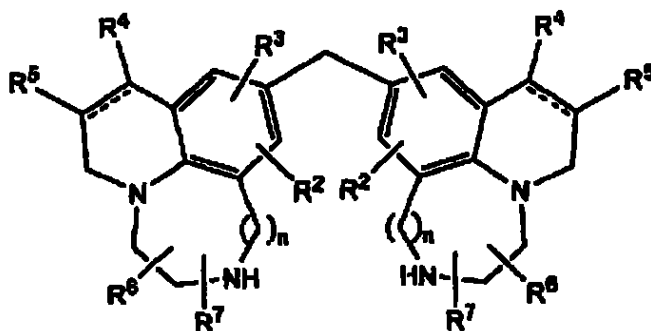
[0018] En todavía otras modalidades, se suministran composiciones que incluyen una sal diastereomérica de un ácido diaroilo tartárico y una base libre de la fórmula **IV**

**IV**

en donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y n es como se definió anteriormente, y un compuesto de fórmula

24

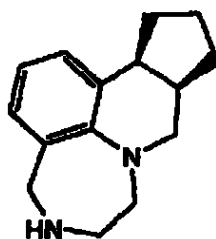
nnn71



X

en donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y n es como se definió anteriormente, o una sal de estos (incluyendo sal diastereomérica) en una cantidad menos de aproximadamente 10 por ciento de área HPLC.

[0019] En modalidades adicionales, se suministran composiciones que incluyen un compuesto de la fórmula G

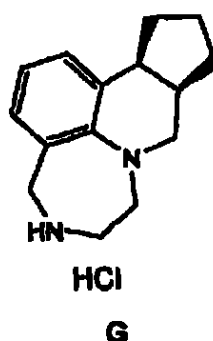


HCl

G

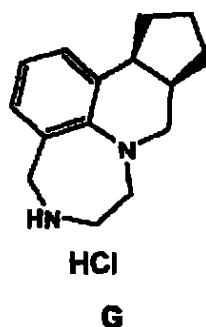
y una o más impurezas orgánicas en una cantidad total de aproximadamente 2 por ciento de área HPLC o menos, o uno o más solventes residuales en una cantidad total de 1.0 por ciento en peso o menor.

[0020] Otras modalidades suministran composiciones que contienen un compuesto de la fórmula G:



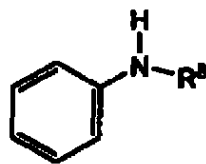
y agua en una cantidad de aproximadamente 2.0 por ciento en peso o menor según se mide por titulación KF, y/o en donde G tiene un cloruro de hidrógeno que contiene de aproximadamente 12.8 por ciento en peso a aproximadamente 14.8 por ciento en peso según se mide por cromatografía de ión, basada en el peso total de la composición.

[0021] Aún modalidades adicionales suministran un compuesto de la fórmula G:



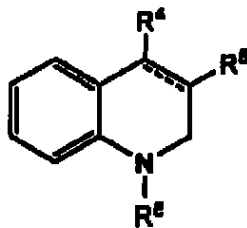
en la forma de cristales en forma de aguja y/o que tienen un tamaño de partícula mediano menos de aproximadamente 25.

[0022] En todavía modalidades adicionales, se suministra un método que incluye suministrar un compuesto de la fórmula VIII:



VIII

y poner en contacto el compuesto de la fórmula VIII con al menos un equivalente de formaldehído y un reactivo que tiene la fórmula $R^4-CH=CH-R^5$ o fórmula $R^4-C\equiv C-R^5$, en la presencia de un ácido Lewis y un solvente de reacción para formar un compuesto de la fórmula IX:



IX

en donde el equivalente de formaldehído está en la forma de sólido al menos antes de entrar en contacto;

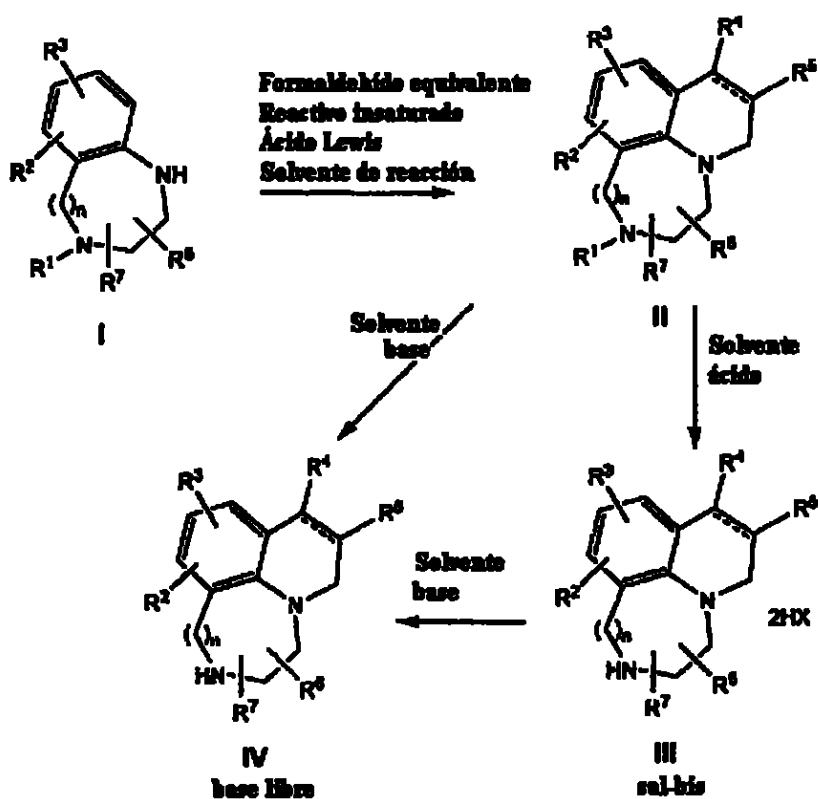
R^6 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada; es un grupo hetero-alquilo sustituido; un grupo arilo o un grupo arilalquilo; y

R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos están unidos, forman una porción cíclica que es cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo bicíclico puenteado, alquenilo bicíclico puenteado, piranilo o tiopiranilo en el que el átomo de azufre se oxida opcionalmente al sulfóxido o sulfona.

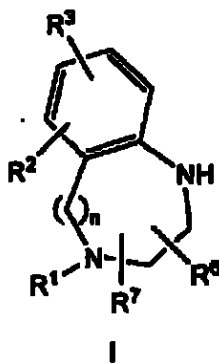
. 00027 77

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES ILUSTRADAS

[0023] En modalidades preferidas, compuestos de acuerdo con la invención se preparan de acuerdo con el esquema de reacción mostrado adelante:



[0024] Los compuestos de fórmula II preferiblemente se preparan al poner en contacto un compuesto de la fórmula I:



en donde:

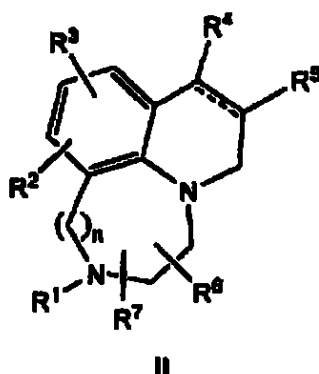
R^1 es alquilo, alcanoilo, aroilo, carboalcoxi, o carboalcoxiarilo;

R^2 y R^3 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboxamido, carboalcoxi, perfluoroalquilo, ciano, alcanosulfonamido, alcanosulfonilo, alcanamido, amino, alquilamino, dialquilamino, perfluoroalcoxi, alcanoiloxi, alcanoilo, aroilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R^6 y R^7 son, independientemente, hidrógeno o alquilo; y

n es 1 o 2,

con un equivalente de formaldehído tal como paraformaldehído y un reactivo insaturado que preferiblemente tiene la fórmula R^4 -CH=CH- R^5 o fórmula R^4 -OC- R^5 en la presencia de un ácido Lewis y un solvente de reacción, y forma un compuesto de la fórmula II:



en donde:

R^1 es alquilo, alcanoilo, aroilo, carboalcoxi, o carboalcoxiaril;

R^2 y R^3 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboxamido, carboalcoxi, perfluoroalquilo, ciano, alcanosulfonamido, alcanosulfonilo, alcanamido, amino, alquilamino, dialquilamino,

79

perfluoroalcoxi, alcanoiloxi, alcanoilo, aroilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo o, tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos están unidos, forman una porción cíclica que es cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo bicíclico puenteado, alquenilo bicíclico puenteado, piranilo o tiopiranilo en el que el átomo de azufre se oxida opcionalmente al sulfóxido o sulfona;

la línea de puntos representa un enlace doble opcional.

R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno o alquilo; y

n es 1 o 2.

[0025] Los compuestos representativos de acuerdo con la invención son aquellos en los cuales R¹ es alquilo, alcanoilo, aroilo, carboalcoxi, o carboalcoxiarilo. Los compuestos preferidos son aquellos en los cuales R¹ es acetilo.

[0026] Como se definió de manera general anteriormente, R² y R³ son cada uno independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboxamido, carboalcoxi, perfluoroalquilo, ciano, alcanosulfonamido, alcanosulfonilo, alcanamido, amino, alquilamino, dialquilamino, perfluoroalcoxi, alcanoilooxi, alcanoilo, aroilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, o

heteroarilalquilo. En las modalidades preferidas, tanto R^2 como R^3 son hidrógeno.

[0027] Como se definió de manera general anteriormente, R^4 y R^5 son cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo de uno a seis átomos de carbono, o, tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción cíclica que es cicloalquilo, cicloalquenilo, un alquilo bicíclico puenteado, un alquenilo bicíclico puenteado, piranilo o tiopiranilo en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente al sulfóxido o la sulfona. La línea punteada representa un doble enlace opcional. En modalidades preferidas, el enlace doble opcional no está presente. En ciertas modalidades, R^4 y R^5 tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos están unidos para formar un anillo de cicloalquilo. Los grupos cíclicos formados por R^4 y R^5 son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo o alcoxi. Los compuestos particularmente preferidos son aquellos en los cuales R^4 y R^5 son, tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos están unidos, forman una porción ciclopentilo.

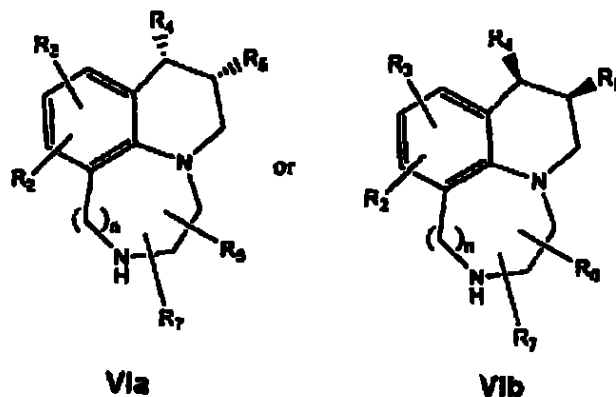
[0028] R^6 y R^7 pueden, independientemente, ser hidrógeno o alquilo, siendo ambos preferiblemente hidrógeno.

[0029] Como se definió de manera general anteriormente, n es 1 o 2, y en las modalidades preferidas es 1.

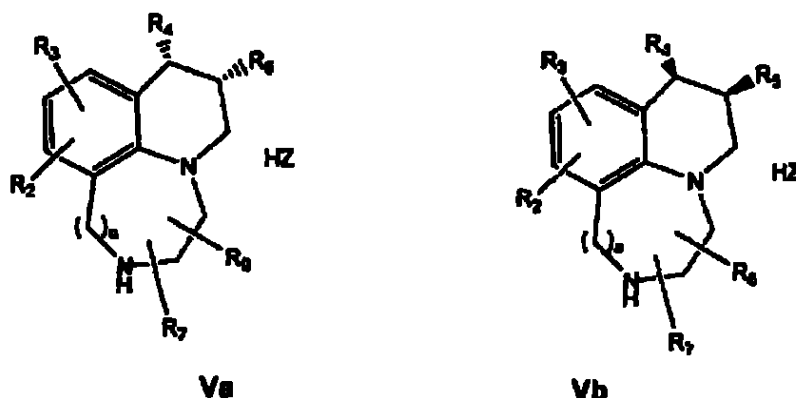
[0030] Los compuestos formados mediante los procesos de esta invención pueden contener átomos de carbono asimétricos y dar así origen a isómeros ópticos y diastereoisómeros. Aunque algunas fórmulas (tales como, II, III, IV, etc.) aquí son mostradas con respecto a la estereoquímica. La presente invención incluye todos los tales isómeros ópticos y diastereoisómeros; así como también los esteroisómeros R y S racémicos y resueltos, enantioméricamente puros; así como también otras mezclas de los esteroisómeros R y S y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

[0031] Donde se prefiere un enantiómero, este puede, en algunas modalidades ser suministrado sustancialmente libre del correspondiente enantiómero. "Sustancialmente libre", como se utiliza aquí, significa que los compuestos son hechos en una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En las modalidades preferidas, al menos el 95% en peso de un enantiómero preferido está presente. En otras modalidades de la invención, al menos aproximadamente el 99% en peso de un enantiómero preferido está presente. Los enantiómeros preferidos pueden ser aislados de las mezclas racémicas por cualquier método conocido por aquellos expertos en la técnica, que incluye cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) y la resolución quiral de la sal, o preparado mediante los métodos descritos aquí.

[0032] El término "sal diastereomérica" como se utiliza aquí, es el aducto de una amina quiral tal como:



En donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definió anteriormente, o un ácido quiral tal como el ácido L-tartárico, y en el caso de resolver los ácidos quirales con dos grupos carboxilo que incluyen sales medias y mono. El término "sal enantiomérica", como se utiliza aquí se refiere a la sal de la amina quiral resuelta tal como:



En donde cada una de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definió anteriormente.

[0033] Las "impurezas orgánicas" como se utilizan aquí, se refieren a cualquier subproducto orgánico o material residual presente en el producto deseado (tal como aquellos en las fórmulas IV o VI o las sales de estos), y no incluyen solventes residuales o agua. "Impurezas orgánicas totales" se refiere a la cantidad total de impurezas orgánicas presentes en el producto de

quinolina deseado. Las impurezas orgánicas porcentuales tales como las impurezas orgánicas y las impurezas simples más grandes, a menos que se establezca otra cosa se expresan aquí como porcentaje de área del HPLC con relación al área total del cromatograma HPLC. El porcentaje del área de HPLC se reporta a una longitud de onda donde se absorbe el producto deseado y el número máximo de impurezas orgánicas.

[0034] El término "alquilo", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo hidrocarburo que tiene uno a ocho átomos de carbono, preferiblemente uno a seis átomos de carbono, y más preferiblemente uno a cuatro átomos de carbono. El término "alquilo" incluye, pero no está limitado a , grupos rectos y ramificados tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo, isohexilo. El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno a cuatro átomos de carbono.

[0035] Arilalcoxi, como se utiliza aquí, se refiere a un grupo- $O(CH_2)_rAr$, donde r es 1-6.

[0036] Alcanamido, como se utiliza aquí, se refiere al grupo - $NHC(O)R$ donde R es un grupo alquilo.

[0037] Alcanoilo, como se utiliza aquí, se refiere al grupo - $C(O)R$ donde R es un grupo alquilo.

[0038] Alcanoiloxi, como se utiliza aquí, de refiere al grupo $-OC(O)R$ donde R es un grupo alquilo.

[0039] Alcanosulfonamido, como se utiliza aquí, de refiere al grupo $-NHS(O)_2R$ donde R es un grupo alquilo.

[0040] Alcanosulfonilo, como se utiliza aquí, de refiere al grupo $-S(O)_2R$ donde R es un grupo alquilo.

[0041] Alcoxi, como se utiliza aquí, de refiere al grupo $-OR$ donde R es un grupo alquilo.

[0042] El término "arilo" utilizado sólo o como parte de una porción mayor como un "aralquilo", "aralcoxi" o "arilooxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de seis a catorce miembros del anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene tres a siete miembros del anillo. El término "arilo" se puede utilizar intercambiabilmente con el término "anillo de arilo".

[0043] El término "heteroarilo", utilizado solo o como parte de una porción mayor como el "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillo monocíclico que tienen cinco a seis miembros de anillo y 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. El término "heteroarilo" se puede utilizar intercambiabilmente con el término "anillo de heteroarilo" o el término

"heteroaromático". En ciertas modalidades, tales sistemas de anillo heteroarilo incluyen furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, ixozalolilo, oxadiazolilo, oxalilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, tiacinilo, tiazolilo, y tetrazolilo, para nombrar solo unos pocos.

[0044] Los grupos que contienen las porciones arilo y heteroarilo, pueden opcionalmente ser sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de grupos halógeno, alquilo, y alcoxi.

[0045] Aroilo, como se utiliza aquí, se refiere al grupo -C(O)Ar donde Ar es arilo como se definió anteriormente.

[0046] Arilalquilo, como se utiliza aquí se refiere al grupo - (CH₂)_RAr donde Ar es arilo como se definió anteriormente y R es 1-6. Ejemplos de los grupos arilalquilo incluyen bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, y 4-fenilbutilo.

[0047] Heteroarilalquilo, como se utiliza aquí, se refiere al grupo -(CH₂)_RHet en donde Het es un grupo heteroarilo como se definió anteriormente y R es 1-6.

[0048] Carboxamida, como se utiliza aquí, se refiere al grupo -C(O)NH₂.

[0049] carboalcoxi, como se utiliza aquí, se refiere al grupo -C(O)OR donde R es alquilo.

[0050] Carboalcoxiarilo, como se utiliza aquí, se refiere al grupo $-C(O)O(CH_2)_rAr$ en donde Ar es arilo como se definió anteriormente, y r es 1-3. Preferiblemente, Ar es fenilo y r es 1 para formar una porción bencilo.

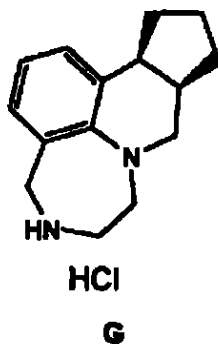
[0051] Halógeno (o Halo) como se utiliza aquí se refiere a cloro, bromo, flúor, y yodo.

[0052] Cicloalquilo y cicloalquenilo, como se utilizan aquí, se refieren a anillos e hidrocarburos monocíclicos saturados y parcialmente saturados, respectivamente, que contienen de tres de ocho átomos de carbono, y preferiblemente contienen anillos de 5, 6, o 7 átomos de carbono. En el caso de cicloalquenilo, el anillo de hidrocarburo preferiblemente contiene uno o dos dobles enlaces y más preferiblemente un doble enlace.

[0053] El cicloalquilo bicíclico puenteado y el cicloalquenilo bicíclico puenteado, como se utilizan aquí, se refieren a anillos de hidrocarburo bicíclicos saturados y parcialmente insaturados, respectivamente, que contienen, ocho a diez átomos de carbono. "Puenteado", como se utiliza aquí, se refiere a que hay al menos un átomo unido entre dos átomos de carbono no adyacentes del anillo de hidrocarburo. En el caso del cicloalquenilo bicíclico puenteado, el anillo de hidrocarburo contiene preferiblemente uno a dos dobles enlaces y más preferiblemente un doble enlace.

[0054] El rendimiento del compuesto de la fórmula II es preferiblemente mayor de aproximadamente 60%; más preferiblemente mayor de aproximadamente 75%; más preferiblemente mayor de aproximadamente 85%; y aún más preferiblemente mayor de aproximadamente 91%. El rendimiento, como se utiliza aquí y a menos que se indique otra cosa, se refiere al rendimiento de la reacción intermedia en lugar de la síntesis total.

[0055] Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son aquellos en los cuales n es 1. Los compuestos particularmente preferidos son aquellos en los cuales R^1 es acetilo o hidrógeno, R^2 , R^3 , R^6 , y R^7 son hidrógeno, n es 1, y R^4 y R^5 tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos están unidos para formar una porción ciclopentilo. Los compuestos preferidos que contienen ciclopentilo son aquellos que tienen la estereoquímica ejemplificada por la sal de la fórmula G:



[0056] En algunas modalidades, el equivalente de formaldehído se agrega en forma sólida al solvente de reacción para formar una suspensión de reacción o el equivalente de formaldehído sólido se puede suspender en un solvente de reacción y se agrega a la mezcla de reacción. En algunas modalidades preferidas, el

paraformaldehído se utiliza como el equivalente de formaldehído, y se agrega en cantidades suficientes para consumir un compuesto de fórmula I. En algunas modalidades, el paraformaldehído se agrega preferiblemente en cantidades de al menos aproximadamente 0.90 equivalentes mol, y preferiblemente en cantidades de aproximadamente 0.90 equivalentes mol a aproximadamente 1.10 equivalentes mol, y más preferiblemente en cantidades de aproximadamente 1.0 equivalentes mol a aproximadamente 1.05 equivalentes mol con relación al compuesto de partida de la fórmula I.

[0057] El paraformaldehído está preferiblemente en una forma sólida. El paraformaldehído adecuado para la reacción está comercialmente disponible en gránulos (otras formas granuladas) y polvos de una variedad de proveedores tales como Aldrich, Fluka, Celanese Chemicals, J.T. Baker, Mallinckrodt Laboratory Chemicals, Miljac Inc., Sego Int. Corp., Spectrum Chemicals Mfg., Total Specialty Chemicals Inc., US Chemicals Inc., Riedel- de Haen, Acros Organics, Pfaltz & Bauer Chemicals, Derivados, Lancaster Synthesis y EM Science. Las formas preferidas de polvos tienen al menos aproximadamente 10% de partículas retenidas sobre un tamiz de malla 200.

[0058] Los ácidos Lewis útiles en la presente invención son compuestos que actúan como aceptadores de pares de electrones. Los ácidos lewis útiles en la presente invención incluyen aquellos de la fórmula TiX_4 , ZrX_4 , AlX_3 , BX_3 , SiX_4 , SnX_2 , SnX_2 , $R_yAlX_{(3-y)}$, $R_{(y)}SiX_{4-y}$, $R_yBX_{(3-y)}$, y las combinaciones de estos, en

donde X es un halógeno, -OR; R es un alquilo o arilo; y Y es 0-3. BF_3 es particularmente preferido. Preferiblemente, el ácido Lewis, tal como BF_3 , se utiliza en cantidades de aproximadamente 2 equivalentes mol a aproximadamente 4 equivalentes mol con relación al compuesto de fórmula I.

[0059] El reactivo insaturado utilizado para formar el compuesto de fórmula II es preferiblemente un alqueno (que incluye mono y dieno) o alquilo. Los reactivos preferidos incluyen aquellos de la fórmula $\text{R}^4\text{-CH=CH-R}^5$ o la fórmula $\text{R}^4\text{-C}\equiv\text{C-R}^5$. El ciclopenteno es particularmente preferido. La porción insaturada tal como ciclopenteno, se utiliza preferiblemente en cantidades de aproximadamente 2 equivalentes mol a aproximadamente 8 equivalentes mol con relación al compuesto de fórmula I.

[0060] Los solventes de reacción útiles en esta invención para formar un compuesto de la fórmula II incluyen solventes apróticos polares tales como alquilonitrilos (por ejemplo acetonitrilo, propionitrilo y butironitrilo), alquil ésteres (por ejemplo etil acetato), n-alquilformamidas (por ejemplo dimetilformadidas), e hidrocarburos clorinados (por ejemplo cloruro de metileno). En algunas modalidades, un solvente de reacción se escoge que sea capaz de suspender el formaldehído sólido equivalente. Los solventes que contienen acetonitrilo son los preferidos. Los solventes de reacción que contienen aproximadamente todos los alquilonitrilos son particularmente preferidos. Los solventes preferidos incluyen aquellos que contienen al menos

nnn38

aproximadamente 90% en peso de acetonitrilo, preferiblemente al menos aproximadamente 95% en peso de acetonitrilo, y aún más preferiblemente al menos aproximadamente 98% en peso de acetonitrilo. El solvente de reacción se agrega preferiblemente en una cantidad suficiente para disolver el compuesto de fórmula I. En algunas modalidades, el solvente se agrega en concentraciones de al menos de aproximadamente 6 ml de solvente por una mol del compuesto de fórmula I.

[0061] Las condiciones de reacción particularmente preferidas para formar compuestos de fórmula II incluyen poner en contacto un compuesto de fórmula I con aproximadamente 2 eq mol a aproximadamente 9 eq. Mol. De ciclopenteno a aproximadamente 0.9 eq. mol. A aproximadamente 1.2 aq. Mol. De paraformaldehído (preferiblemente gránulos) en la presencia de aproximadamente 2.0 eq. Mol. A aproximadamente 4.0 eq. Mol. El BF_3 y el acetonitrilo (utilizando aproximadamente 5 a aproximadamente 20 ml por 1 g de compuesto de fórmula I). En esta modalidad, los solventes de reacción que contienen al menos aproximadamente 90% en peso de acetonitrilo, y preferiblemente aproximadamente todos los acetonitrilos, son particularmente preferidos. La temperatura de reacción es preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C, y más preferiblemente de aproximadamente 30°C a aproximadamente 45°C.

[0062] De acuerdo con el esquema I, los compuestos de fórmula II se pueden convertir, si se desea al compuesto de base libre de la fórmula IV al ponerse en contacto con una base en la presencia

... nnnn

de un solvente adecuado. O alternativamente, al ponerse en contacto con un ácido en la presencia de un solvente adecuado para formar una sal bis de fórmula III, seguido por poner en contacto la sal bis con una base para formar una base libre de fórmula IV.

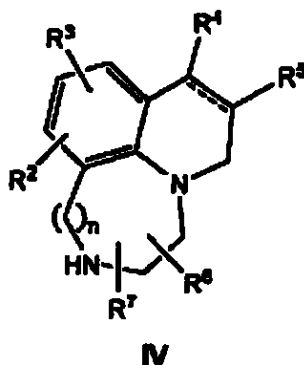
[0063] La conversión de un compuesto de fórmula II, según la sal bis de fórmula III de acuerdo con la invención se efectúa preferiblemente al poner en contacto el compuesto de la fórmula II con un ácido que tiene un pK de menos de 1 en la presencia de un solvente adecuado para formar una sal bis de fórmula III, y una temperatura y un tiempo suficientes para formar una sal bis. El ácido se agrega preferiblemente en una cantidad de al menos aproximadamente 2 eq. Mol y más preferiblemente en una cantidad de al menos aproximadamente 2 eq, mol a aproximadamente 4 eq, mol con relación al compuesto de fórmula II. Los ácidos que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácidos alquil y/o arilsulfónicos, y ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, y combinaciones de estos. Los solventes preferidos adecuados para la formación de sal bis incluyen solventes próticos tales como alcanoles y solventes apróticos polares los cuales son miscibles con agua, tales como dioxano y gliko y combinaciones de estos. Ejemplos adicionales de solventes próticos incluyen ácido ascético y alcoholes C₁-C₄. Los alcoholes preferidos incluyen etanol, metanol, 2-propanol, o 1-butanol. El uso de ácido clorhídrico y el etanol desnaturalizado es particularmente preferido.

a²

[0064] La conversión de un compuesto de fórmula II en una sal bis de fórmula III se lleva preferiblemente a cabo en aproximadamente una mezcla 3:1 de alcohol y ácido acuoso concentrado, más preferiblemente en aproximadamente una mezcla 2:1 de alcohol y ácido acuoso concentrado, y aún más preferiblemente en una mezcla de aproximadamente 1:1 de alcohol y ácido acuoso concentrado (en volumen o peso). En el último caso, el acetato de etilo típicamente se agrega para incrementar la recuperación de la sal bis. En una modalidad preferida, el compuesto de fórmula II se pone en contacto con el ácido clorhídrico concentrado en la presencia de etanol bajo condiciones de reflujo durante un tiempo suficiente para formar la sal bis de fórmula III. Las sales bis de fórmula III se forman preferiblemente en rendimientos de aproximadamente 80% y más preferiblemente aproximadamente 85%.

[0065] La sal bis de fórmula III se puede poner en contacto con la base para formar el correspondiente compuesto de base libre de fórmula IV. Preferiblemente la sal bis y la base se combinan en la presencia de un solvente adecuado en el cual la sal bis es al menos parcialmente soluble en tal como agua caliente (aproximadamente 60°C a 80°C), solventes polares tales como alcoholes, alquiloalcoholes, tales como alcoholes C₁-C₄. (por ejemplo etanol, metanol, 2-propanol), dioxano, o THF (tetrahidrofurano) o combinaciones de estos para formar la correspondiente base libre. La base se agrega preferiblemente en una cantidad de al menos aproximadamente 2 eq. Mol y más preferiblemente en una cantidad de al menos aproximadamente 2 eq.

Mol a aproximadamente 3 eq. Mol con relación a la sal bis de la fórmula III. Las bases preferidas incluyen hidróxidos de metal alcalino o hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos o fosfatos, así como también bases orgánicas y combinaciones de estos. Se prefiere el hidróxido de sodio. La base libre una vez formada puede opcionalmente ser extraída utilizando un solvente de extracción. Los solventes de extracción preferidos incluyen solventes que son no miscibles con agua y tienen al menos solubilidad parcial con un compuesto de fórmula IV:



En donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y n son como se definió anteriormente.

[0066] Los ejemplos de tales solventes incluyen alquiléteres, alquilacetatos, o hidrocarburos aromáticos y combinaciones de estos tales como terc-butilmetiléter (TBME), dietil éter, tolueno, o etilacetato. El uso de terc-butilmetiléter es particularmente preferido. Los métodos preferidos para la preparación de la base libre incluyen agregar una solución de hidróxido de sodio (por ejemplo NaOH en agua) a una suspensión caliente (70°C-100°C) de la sal de bis-HCl en agua para formar la base libre como un aceite que se puede separar mediante extracción con TBME.

... n n n n ✓

[0067] Las bases libres de la fórmula IV se preparan, por ejemplo al poner en contacto un compuesto de fórmula II con una base adecuada, y preferiblemente en la presencia de un solvente adecuado para la formación de la base libre. Las bases preferidas para esta conversión son bases inorgánicas fuertes, es decir, aquellas que se disocian completamente en agua bajo la formación de anión hidróxido. La base se agrega preferiblemente en una cantidad de al menos aproximadamente 1 eq. Mol y más preferiblemente en una cantidad de al menos aproximadamente 1 eq. Mol a aproximadamente 10 eq. Mol con relación al compuesto de fórmula II. Ejemplos de tales bases incluyen hidróxidos de metales alcalinos, alcalinotérreos, y combinaciones de estos. Se prefiere el hidróxido de potasio. Ejemplos de solventes adecuados para uso durante la formación de la base libre incluyen solventes polares tales como alquil alcoholes, tales como alcoholes C₁-C₄, tales como etanol, metanol, 2-propanol, agua, y combinaciones de estos. El uso de tanto hidróxido de potasio como metanol se prefiere. En las modalidades preferidas, el compuesto de fórmula II se recluyen en una mezcla de metanol, agua e hidróxido de potasio en proporciones de aproximadamente 2 g de metanol/ 1.5 g de agua/ 0.7 g de hidróxido de potasio por 1 g de compuesto de fórmula II.

[0068] Alternativamente., las bases libres de la fórmula IV de acuerdo con la invención se pueden preparar directamente al poner en contacto un compuesto de fórmula I, en el cual de R², R³, R⁶, y R⁷ se definen como anteriormente, y de R¹, es hidrógeno, con un

.. 000095/

equivalente de formaldehído, tal como paraformaldehído, y un reactivo que tiene la fórmula $R^4-CH=CH-R^5$ o la fórmula $R^4-C\equiv C-R^5$ en la presencia de un ácido Lewis y un solvente que contiene alquilnitrilo en donde el equivalente de formaldehído, reactivo, ácido Lewis y solvente de reacción son como se describió anteriormente en relación con la formación de los compuestos de fórmula II. Preferiblemente, las condiciones de reacción, que incluyen las proporciones del equivalente de formaldehído, el reactivo insaturado, el ácido Lewis y el solvente de reacción con relación al compuesto de fórmula I son como se describió previamente aquí. En una modalidad más preferida, aproximadamente 1.1 equivalentes mol de paraformaldehído, aproximadamente 8 equivalentes mol de ciclopenteno, y aproximadamente 3.5 equivalentes mol de BF_3 con relación al compuesto de fórmula I se utilizan para producir el compuesto de base libre de la fórmula IV.

[0069] La generación de la base libre de la fórmula IV de usa sal bis de fórmula III suministra típicamente rendimientos mayores para la formación subsecuente de la sal diastereomérica que la base libre generada por hidrólisis directa con una base inorgánica fuerte. Adicionalmente, la formación de la base libre de la sal bis puede típicamente ser hecha sin utilizar condiciones altamente cáusticas.

[0070] Las bases libres quirales de la fórmula IV, formadas sin embargo, se pueden resolver mediante el método de aislamiento o separación conocidos en la técnica que incluye, por ejemplo,

ab

. . . nnnngs

cromatografía líquida de alto desempeño y resolución quiral de sal, o preparados mediante los métodos descritos aquí.

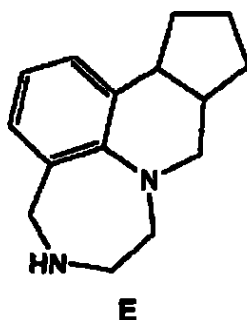
[0071] En las modalidades preferidas la separación de los enantiómeros se logra a través del contacto de la base libre de la fórmula IV con un ácido de resolución quiral y/o solvente durante un tiempo y bajo unas condiciones para formar la correspondiente sal diastereomérica. Ejemplos de ácidos de resolución quiral útiles incluyen ácidos carboxílicos monofuncionales, ácido carboxílico monofuncional, ácido dicarboxílico difuncional, ácido sulfónico, ácido fosfónico, y combinaciones de estos, que son relativamente ópticamente puros, es decir, al menos aproximadamente 8-5% de un enantiómero simple del ácido que está ausente. Los ácidos carboxílicos difuncionales incluyen ésteres de ácido tartárico, tales como diaroil-diacetilo (por ejemplo dituloil-, dibenzoil-), ácido ditercbutil-tartárico, y combinaciones de estos. Ejemplos de tales ácidos carboxílicos monofuncionales son ácido mandérico y sus derivados sustituidos por oxígeno, y combinaciones de estos. Los solventes preferidos para uso durante la resolución incluyen solventes próticos y apróticos polares que sean capaces de disolver un compuesto de fórmula IV y el ácido quiral y en los cuales la sal diastereomérica deseada tenga solo una solubilidad limitada. Ejemplos de tales solventes incluyen alcoholes C₂-C₄ tales como etanol, isopropanol, metanol, n-propanol, n-butanol; etil acetato; isopropilacetato; tetrahidrofurano; acetonitrilo; y combinaciones de estos. Las sales diastereoméricas así formadas están preferiblemente en rendimiento de aproximadamente 25% , más preferiblemente aproximadamente 30%, y aún más preferiblemente

a7

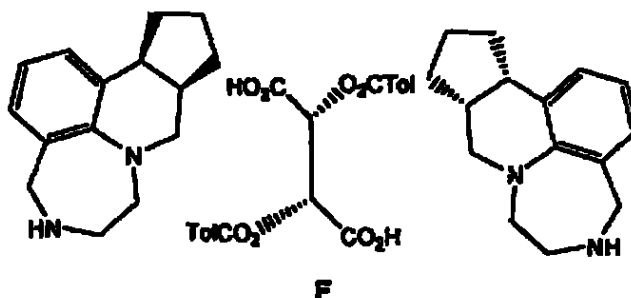
. . nnnq7

aproximadamente 35% además del máximo rendimiento del 50%. (El rendimiento máximo es el 50% en razón a que sólo se puede obtener un enantiómero).

[0072] Se prefiere que la formación de sal se logre utilizando ácidos diaroiltartáricos tales como ácido ditoluiltartárico (DTTA). Las sales diastereoméricas preferidas son aquellas formadas al poner en contacto, en la presencia de un solvente, ácido ditoluoil-L-tartárico con la base libre E:



para formar sal diastereoméricas que tiene la fórmula F:



en donde el grupo Tol es un grupo toluoilo. El uso de ácido tartárico ditoluoilo y un solvente que contiene isopropanol, acetato de etilo y combinaciones de estos es particularmente preferido. En una modalidad, el ácido de resolución quiral se pone en contacto preferiblemente con la base libre en una cantidad de aproximadamente 0.2 mol equivalentes a aproximadamente 0.4 mol equivalentes con relación a la base

a9.

libre. En otra modalidad, la reacción incluye preferiblemente utilizar una solución que tiene aproximadamente 0.7 gramos a aproximadamente 1.3 gramos de ácido de resolución quiral por aproximadamente 10 ml de solvente (tal como isopropanol y/o acetato de etilo) que se agrega a una solución caliente (temperatura de aproximadamente 70° C a aproximadamente 80° C) que tienen una concentración de aproximadamente 4 ml a aproximadamente 6 ml de solvente (tal como isopropanol) por gramo de base libre E.

[0073] La sal diastereomérica formada, tal como sal diastereomérica F, se aísla luego por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la solución de ácido de resolución quiral y base libre se pueden calentar a cerca del punto de ebullición, y luego la sal diastereomérica resultante enfriada lentamente durante un periodo de tiempo a temperatura ambiente o con enfriador (si se desea). Después de enfriamiento, la solución se filtra para aislar los cristales. Tal un procedimiento en cuanto a la sal diastereomérica F resulta típicamente en cristales que son fácilmente filtrables. Para incrementar la pureza, la sal diastereomérica resultante se puede resuspender opcionalmente en un solvente tal como isopropanol, refluir durante un tiempo suficiente (tal como de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas) y enfriada gradualmente para recrystalizar la sal.

[0074] Los productos preferidos de sales diastereoméricas F son mayores de aproximadamente 25%, más preferiblemente mayores de aproximadamente 30%, y todavía más preferiblemente mayores de aproximadamente 35% (el producto máximo posible es 50% de

a9

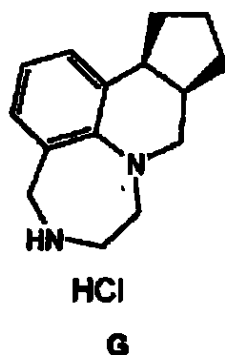
. nnnqg

producto). La pureza quiral preferida de la sal diastereomérica es mayor de aproximadamente 80 por ciento de área HPLC, más preferiblemente mayor de aproximadamente 85 por ciento de área HPLC, y todavía más preferiblemente mayor de aproximadamente 90 por ciento de área HPLC con relación al área de HPLC total de sales diastereoméricas.

[0075] La sal diastereomérica resultante que contiene el enantiómero deseado se puede poner en contacto, preferiblemente en la presencia de un solvente adecuado para aislar el enantiómero deseado, con un ácido orgánico o inorgánico que tiene un pKa menor que el ácido de resolución quiral para formar la sal enantiomérica resuelta deseada. Ejemplos de tales ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido málico, ácido succínico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácidos metano sulfónicos, ácidos alquil- y aril-sulfónicos, y combinaciones de estos. Solventes adecuados para formar la sal enantiomérica incluyen solventes polares tales como etanol, metanol, isopropilo acetato, acetato de etilo, isopropanol, n-propanol, n-butanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, y combinaciones de estos. Preferiblemente, se emplean el ácido clorhídrico acuoso concentrado y el acetato de etilo.

[0076] En un procedimiento preferido una suspensión de sal diastereomérica F en acetato de etilo y aproximadamente 1 a aproximadamente 1.5 en equivalentes molares de ácido clorhídrico (en forma acuosa concentrada) con relación a la sal

diastereomérica se calienta a reflujo durante aproximadamente cuatro horas para formar la sal enantiomérica G:



[0077] La sal enantiomérica resultante se puede aislar por técnicas conocidas por aquellos expertos en el arte tal como la cristalización seguida por separación de cristales. Por ejemplo, en una modalidad preferida la solución resultante de la sal enantiomérica se puede enfriar gradualmente para formar cristales de la sal enantiomérica, seguido por filtración para aislar los cristales. Los cristales aislados pueden ser opcionalmente recrystalizados para incrementar la pureza. Por ejemplo, en una modalidad sal enantiomérica cruda aislada se mezcla en un solvente adecuado y se calienta para disolver la sal enantiomérica. La solución luego se enfría gradualmente para efectuar cristalización. Ejemplos de solventes preferidos de los que las sales enantioméricas se recrystalizan incluyen solventes próticos tal como alcohol C₁-C₄ que incluye etanol, metanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol; solventes apróticos polares miscibles en agua tales como tetrahidrofurano, dioxano, acetona, acetonitrilo; agua; y combinaciones de estos. Preferiblemente, el solvente de recrystalización utilizado es un alcohol C₁-C₄ o mezclas de alcoholes C₁-C₄ con agua.

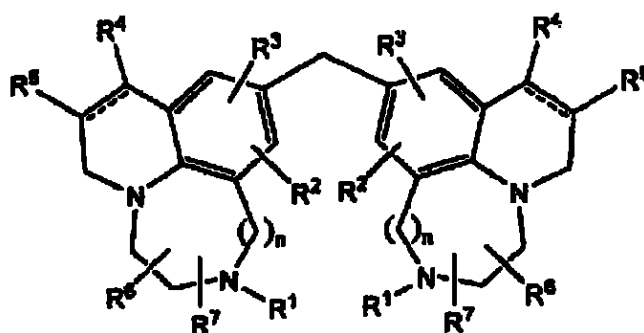
[0078] En una modalidad preferida, la sal enantiomérica cruda G se disuelve en etanol desnaturado caliente (aproximadamente 60° C a aproximadamente 75° C), y luego se agrega agua en una proporción de 1 ml de agua por aproximadamente 10 ml 15 ml de etanol. La solución resultante luego se enfría a aproximadamente 5° C durante 3 horas. La sal enantiomérica resultante G se filtra fácilmente y tiene una morfología de cristal con forma de aguja. Los cristales luego se pueden reducir opcionalmente en tamaños de partículas tales como por molido y/o micronización. Preferiblemente, la sal enantiomérica G se reduce en tamaño de partícula para convertir las agujas a varas cortas que tiene preferiblemente una proporción de aspecto menos de aproximadamente 3. Tal reducción de tamaño de las partículas con forma de aguja facilita el flujo de polvo durante el procesamiento posterior. Preferiblemente después de la reducción de tamaño de partícula, el tamaño de partícula medio (50%) de la sal enantiomérica G es menos de aproximadamente 25 micrones, y 90% de las partículas es preferiblemente menos de aproximadamente 70 micrones según se mide por difracción láser (tal como mediante un analizador de tamaño de partícula Malvern o equivalente).

[0079] Un compuesto de la fórmula G, formado, sin embargo, está preferiblemente presente en al menos aproximadamente 90 por ciento de área de pureza quiral HPLC, más preferiblemente al menos aproximadamente 95 por ciento de área de pureza quiral HPLC, y aún más preferiblemente al menos aproximadamente 99 por ciento de área HPLC o 99.5 por ciento de área de pureza quiral HPLC con relación al área HPLC total de estereoisómeros. Los

rendimientos preferidos del producto a través de la anterior ruta es de aproximadamente 60% más preferiblemente aproximadamente 70%, y todavía más preferiblemente aproximadamente 80%.

[0080] Aunque no deseamos estar unidos por ninguna teoría en particular, se cree que la conversión de un compuesto de la fórmula I a un compuesto de la fórmula II que utiliza un equivalente de formaldehído sólido tal como paraformaldehído o trioxano que puede disolver gradualmente y/o descomponerse en formaldehído en el solvente de reacción minimiza la formación del dímero de metileno correspondiente.

[0081] Por ejemplo cuando el equivalente de formaldehído sólido tal como paraformaldehído o trioxano en acetonitrilo se utiliza, una composición que comprende un compuesto de la fórmula II y preferiblemente no más de aproximadamente 10 por ciento de área HPLC (determinado por la absorción UV en 220 nm) más preferiblemente no más de aproximadamente 5 por ciento de área HPLC del dímero de metileno correspondiente de la fórmula VII:



VII

Se forma (basado en el área total del cromatograma HPLC). Cuando el metano dimetoxi en acetonitrilo se utiliza aproximadamente el

50 por ciento de área HPLC del dímero de metileno correspondiente se forma. Cuando se utiliza la solución de formaldehído acuoso se forma aproximadamente 20 por ciento de área HPLC y el compuesto de partida de la fórmula I se degrada. Se prefiere generalmente paraformaldehído en polvo, particularmente cuando se utiliza en alta dilución (20 ml de acetonitrilo por 1 G de compuesto de la fórmula I) el Trioxano da similares resultados a los gránulos de paraformaldehído pero típicamente con tiempos de reacción extendidos. Utilizando gránulos de paraformaldehído conduce aproximadamente el 4 por ciento de área HPLC de la formación de dímero de metileno.

[0082] Para el alcance del producto de reacción de esta conversión se lleva hacia delante en el esquema sintético, también la formación de formas diméricas de las sales bis correspondientes, sales libres, sales diastereoméricas, y sales enantioméricas se minimiza. La presente invención suministra preferiblemente los compuestos de fórmula II y todos los productos de reacción derivados de estos como composiciones que comprenden los compuestos de fórmula II o derivados de estos y menos de aproximadamente 10 por ciento de área HPLC, más preferiblemente menos de aproximadamente 7 por ciento de área HPLC y aún más preferiblemente menos de aproximadamente 5 por ciento de área HPLC del dímero de metileno correspondiente, (basado en el área total del cromatograma HPLC). Así, la Inn suministra composiciones que comprenden los compuestos de fórmula II y menos de aproximadamente 10 por ciento de área HPLC de sus dímeros de metileno correspondientes, composiciones que comprenden la sales bis de la fórmula III y menos de

aproximadamente 10 por ciento de área HPLC de sus dímeros de metileno correspondientes, composiciones que comprenden las bases libres de fórmula IV y menos de aproximadamente 10 por ciento de área HPLC de sus dímeros de metileno correspondientes, composiciones que comprenden las sales diastereoméricas de la invención y menos de aproximadamente 10 por ciento de área HPLC de sus dímeros de metileno correspondientes, y composiciones que comprenden las sales enantioméricas de la invención y menos de aproximadamente 10 por ciento de área HPLC de sus dímeros de metileno correspondientes, (basado en el área total del cromatograma HPLC).

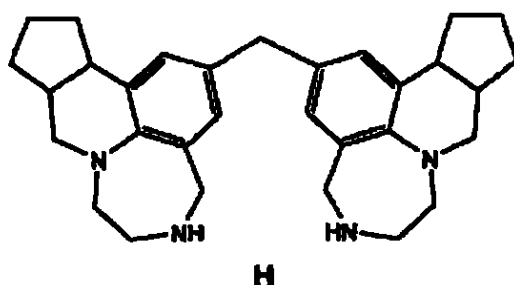
[0083] En una modalidad preferida, el proceso de la presente invención prevé una composición que contiene sal enantiomérica G. en algunas modalidades la composición contiene sal enantiomérica G en una cantidad de al menos aproximadamente 96.5 por ciento en peso y más preferiblemente al menos aproximadamente 98 por ciento en peso en una base anhidra, basado en el peso total de la composición.

[0084] En algunas otras modalidades, la composición que contiene sal enantiomérica G contiene preferiblemente de aproximadamente 12.8 por ciento en peso a aproximadamente 14.8 por ciento en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 13.5 por ciento en peso a aproximadamente 14.5 por ciento en peso HCl de G según se mide por cromatografía de ión basado en el peso total de la composición.

[0085] En otras modalidades, la composición que contiene sal enantiomérica G contiene preferiblemente no más de aproximadamente 2.0 por ciento de área HPLC del total de impurezas orgánicas y más preferiblemente no más de aproximadamente 1.5 por ciento de área HPLC total de impurezas orgánicas con relación al área total del cromatograma HPLC. En otras modalidades, la composición que contiene sal enantiomérica G contiene preferiblemente no más de aproximadamente 0.6 por ciento de área HPLC de cualquier impureza sencilla tal como el dímero de metileno correspondiente y más preferiblemente no más de aproximadamente 0.5 por ciento de área HPLC de cualquier impureza sencilla con relación al área total del cromatograma HPLC. De acuerdo con otra modalidad, la composición que contiene sal enantiomérica G contiene preferiblemente no más de aproximadamente 0.2 por ciento de área HPLC de cualquier impureza sencilla con relación al área total del cromatograma HPLC. De acuerdo con aún otra modalidad, la composición que contiene sal enantiomérica G contiene preferiblemente no más de aproximadamente 0.2 por ciento de área HPLC del total de impurezas con relación al área total del cromatograma HPLC.

[0086] En aún otras modalidades de la presente invención, la composición que contiene sal enantiomérica G contiene preferiblemente no más de aproximadamente 2.0 por ciento en peso de agua y más preferiblemente no más de aproximadamente 0.30 por ciento en peso de agua según se mide por titulación Karl Fischer basado en el peso total de la composición.

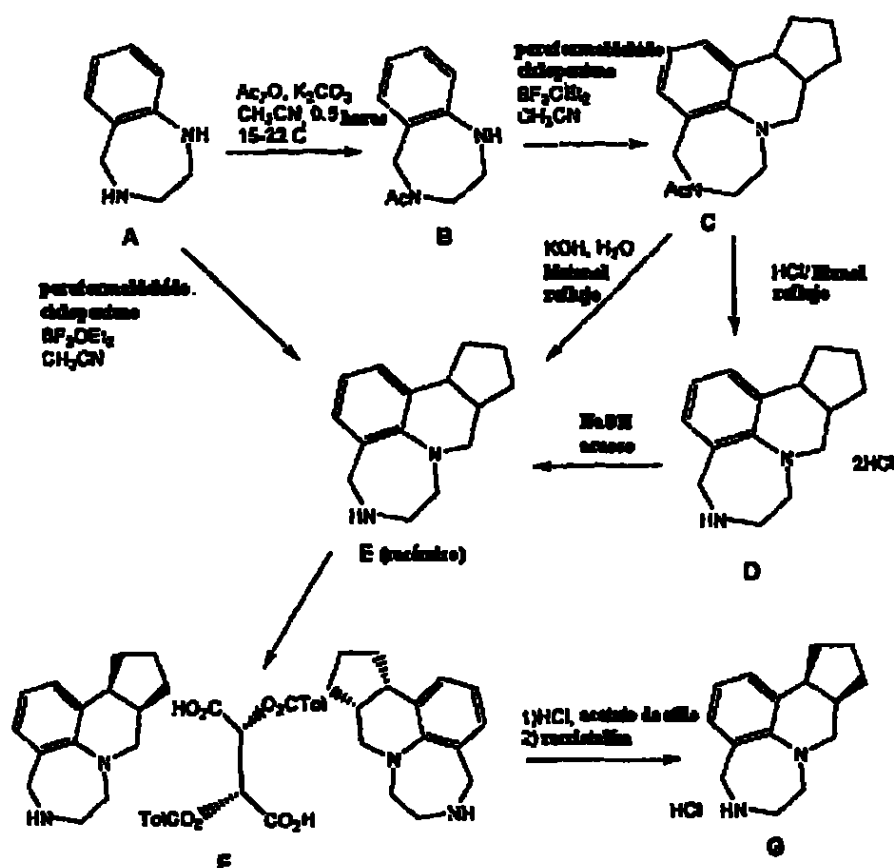
[0087] En otras modalidades, la composición que contiene G al menos un solvente residual en una cantidad de aproximadamente 0.5 por ciento en peso o menos. Otras modalidades suministran composiciones que contienen el compuesto G y al menos una impureza orgánica o solvente residual seleccionado de al menos uno de etanol, acetato de etilo, isopropanol, metanol, o un compuesto dímero de la fórmula H:



o una sal de estos. En todavía otras modalidades de la invención, la composición que contiene sal enantiomérica G contiene preferiblemente no más de aproximadamente los siguientes solventes residuales solos, individualmente o cualquier combinación: 0.5 por ciento en peso de etanol, 0.5 por ciento en peso de metanol, 0.5 por ciento en de peso acetato de etilo, 0.5 por ciento en peso de isopropanol y/o 0.5 por ciento en peso de metil éter t-butilo basado en el peso total de la composición.

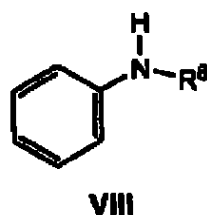
[0088] Una síntesis representativa de compuestos que tienen la fórmula G se muestra en el siguiente esquema sintético y se discute en gran detalle en los ejemplos experimentales que siguen:

Esquema 2



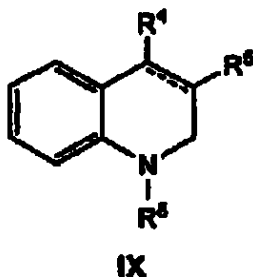
[0089] El rendimiento general preferido de la síntesis de este tipo es mayor de aproximadamente 10%, más preferiblemente mayor de aproximadamente 15%, y todavía más preferiblemente mayor de aproximadamente 20%.

[0090] La presente invención también se relaciona con compuestos de fórmula IX y métodos para prepararlos. Tales compuestos de fórmula IX son útiles, por ejemplo, para síntesis de agentes antiobesidad y sicóticos En modalidades preferidas, compuestos de fórmula IX se preparan al poner en contacto el compuesto de la fórmula VIII:



100

con un reactivo insaturado que tiene la fórmula $R^4\text{-CH=CH-R}^5$ o $R^4\text{-C}\equiv\text{C-R}^5$ en la presencia de un ácido Lewis, un equivalente de formaldehído y un solvente de reacción, formando por lo tanto un compuesto de la fórmula IX:



en donde el equivalente de formaldehído está preferiblemente en forma sólida al menos antes de entrar en contacto.

[0091] Compuestos representativos de acuerdo con la invención son aquellos en los que R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o, tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos están unidos, forman una porción cíclica que es cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo bicíclico puenteado, alquenilo bicíclico puenteado, piranilo o tiopiranilo en el que el átomo de azufre se oxida opcionalmente al sulfóxido o sulfona. Los grupos cíclicos formados por R^4 y R^5 se pueden sustituir opcionalmente con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, o alcoxi. Los compuestos particularmente preferidos son aquellos en los que R^4 y R^5 , tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos están unidos, forman una porción ciclopentilo.

[0092] R^8 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, o butilo terciario; un grupo hetero-alquilo sustituido tal como un etilamino protegido o grupo etoxi; un arilo; o un grupo arilalquilo. En modalidades preferidas, R^8 es metilo o bencilo.

[0093] Los ácidos Lewis útiles para preparar compuestos de la fórmula IX incluyen aquellos que son capaces de despolimerizar equivalentes de formaldehído y aquellos que facilitan la formación de ión de anilinio. Ácidos adecuados incluyen aquellos mencionados previamente, por ejemplo, aquellos de fórmula TiX_4 , ZrX_4 , AlX_3 , BX_3 , SiX_4 , SnX_2 , $R_yAlX_{(3-y)}$, $R(y)SiX_{4-y}$, $R_yBX_{(3-y)}$, en donde X es un halógeno o -OR; R es un alquilo o arilo; y y es 0-3, y combinaciones de estos. Es particularmente preferido el trifluoruro de boro.

[0094] Equivalentes de formaldehído adecuados para formar compuestos de fórmula IX incluyen aquellos descritos previamente tales como paraformaldehído (que incluyen gránulos y polvos), dimetoximetano, formalina, trioxano, y formas poli y oligoméricas de formaldehído en general así como también soluciones de formaldehído. Los equivalentes de formaldehído que se suministran a la reacción en forma sólida tal como paraformaldehído y trioxano son particularmente preferidos. Un reactivo no saturado preferido para uso en la presente invención es el ciclopenteno.

[0095] Solventes útiles en la preparación de compuestos de fórmula IX incluyen solventes apróticos polares tales como nitrilos alquilo (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo y

butironitrilo), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo), N-alquil formamidas (por ejemplo, dimetil formamida), hidrocarburos clorinados (por ejemplo, cloruro de metileno), y mezclas de estos. Se prefieren solventes que contienen alquilnitrilo. Los solventes que contienen casi todo el acetonitrilo son particularmente preferidos. Los solventes preferidos incluyen aquellos que contienen al menos aproximadamente 90 por ciento en peso de alquilnitrilo, preferiblemente al menos aproximadamente 95 por ciento en peso de alquilnitrilo, y todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 98 por ciento en peso de alquilnitrilo.

[0096] Se agrega preferiblemente el solvente en una cantidad suficiente para disolver el material de partida. En algunas modalidades, el solvente se agrega en concentraciones de al menos aproximadamente 6 ml de solvente por gramo de compuesto de partida de fórmula VIII. La combinación de trifluoruro de boro, paraformaldehído y acetonitrilo es particularmente preferida. La reacción a temperatura entre aproximadamente 1° C a aproximadamente 30° C se prefiere. Con relación al compuesto de fórmula VIII, en una modalidad preferida, la reacción para formar compuestos de fórmula IX, emplea de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 mol equivalentes de BF₃, de aproximadamente 2 a aproximadamente 9 mol equivalentes de ciclopenteno, y de aproximadamente 0.9 a aproximadamente 1.1 equivalentes de paraformaldehído (gránulos) en acetonitrilo (que utiliza aproximadamente 10 ml a aproximadamente 20 ml por 1 g de material de partida) son particularmente preferidos.

[0097] Los compuestos de fórmula **IX** se forman preferiblemente en productos de al menos aproximadamente 55%. En compuestos de modalidades preferidas de fórmula **IX** se forman en rendimientos mayores de aproximadamente 60%, más preferiblemente rendimientos mayores de aproximadamente 70%, aun más preferiblemente rendimientos mayores del 80%, y todavía más preferiblemente rendimientos mayores de aproximadamente 90%.

[0098] La invención se demuestra adicionalmente en los siguientes ejemplos. Los ejemplos son para propósito de ilustración y no están destinados a limitar el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

4-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina (B)

[0099] A un reactor recubierto de 10 L equipado con un agitador superior, termopar, condensador, y presión de nitrógeno positiva, se carga 6.8 L de acetonitrilo, 430.0 G (2.90 mol) del compuesto **A** (1,4-benzodiazepina) y 441.0 G (3.19 mol, 1.1 eq) de carbonato de potasio. Se enfría la mezcla agitada a 0° C. Se agrega en forma de gota anhídrido acético (311.4 g, 3.05 mol, 1.05 eq) a la mezcla de reacción durante un periodo de 30 minutos. Se monitorea la reacción por HPLC que muestra no más de 2% del compuesto **A** después de 30 minutos. Se apaga la reacción

por adición de butilamina (21.2 g, 0.29 mol, 0.1 eq) y se remueven los sólidos inorgánicos por filtración.

[00100] Se lava la torta con 1.1 L de acetonitrilo. Se concentra el filtrado a un volumen de 0.95 L por destilación al vacío (42 - 55° C 1 177-190 mmHg) y se agrega tolueno (2.1 L) al concentrado. Se concentra de nuevo la mezcla a un volumen de 1.20 L por destilación al vacío y se agrega tolueno (0.52 L). Se enfría la mezcla de reacción a 35° C y se agregan semillas (200 mg de compuesto B). Se agrega heptano (1.72 L) a 20° C y se enfría la mezcla a 0° C durante 1 h y a -5° C durante 0.5 h.

[00101] Se recolecta el compuesto de producto sólido B por filtración y se lava la torta dos veces con 0.55 L de heptano. Se seca el sólido amarillo durante 24 horas bajo vacío a 40° C para dar 515.5 G de compuesto B, (93% de teórico). RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆): δ = 2.00 (s, 1.2H), 2.1 (s, 1.8H), 3.02-3.13 (m, 2H), 3.58-3.62 (m, 2H), 4.40 (s, 0.4H), 4.56 (s, 0.6H), 5.59 (s, 0.4H), 5.65 (s, 0.6H) 6.67-6.82 (m, 2H), 7.00-7.16 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 2

5-Acetil-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-

decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina] (C)

[00102] A un reactor cubierto de 1.0 L equipado con un agitador superior, termopar, condensador, embudo de adición y presión de nitrógeno positiva se carga acetilbenzodiazepina (40.0 g, 210 mmol, 1.0 eq.), gránulos de paraformaldehído (6.30 g, 210 mmol,

13

1.0 eq.), acetonitrilo (480 ml) y ciclopenteno (86.0 g, 1.26 mol, 6.0 eq.). A la reacción de suspensión a 12° C se agrega éterato de trifluoruro de boro (80.5 g, 567 mmol, 2.7 eq.) en 20 minutos. Se calienta la reacción. Se monitorea la reacción por HPLC. Después de completar la reacción, se agrega solución de hidróxido de sodio acuosa (50.0 G NaOH in 250 ml de agua). Se filtra la mezcla resultante, se lava la capa orgánica superior con salina (50.0 ml). Se concentra la capa orgánica a 133 ml. Se agrega agua (160 ml) a la mezcla concentrada caliente. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtra. Se lava la torta con una mezcla de agua y acetonitrilo (5:1, 60 ml, 2 veces). El producto húmedo (82.0 g) se seca en un horno de vacío durante 20 h a 45° C para producir el compuesto C (52.8 g, rendimiento 93%) como un sólido blancuzco. HPLC (área %): 94.5% C, 3.15% de impureza dimérica del compuesto metileno bis [(±)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina]. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.17-6.94 (m, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H), 4.81 (d, j=13.7Hz, 0.4H), 4.56 (d, j=15.3Hz, 0.6H), 4.35 (d, j=15.3Hz, 0.6H), 4.16 (m, 0.6H), 3.98 (d, j=13.7Hz, 0.4H), 3.73 (m, 0.4H), 3.49 (m, 0.4H), 3.30-2.81 (m, 4.6H), 2.63 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.27 (m, 2H) ppm. (dos conforme a 25° C) de impureza dimérica del compuesto metileno bis [(±)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina]: δ = 7.08-6.77 (m, 4H), 4.95 (m, 0.6H), 4.39 (m, 4H), 4.05 (m, 0.4H), 3.29-2.67 (m, 3H), 2.33-1.93 (m, 15H), 1.76-1.20 (m, 6H) ppm. LC/MS: (552 m/z)

* 00114 114

Ejemplo 3**(-)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-****Decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]-quinolina sal de ácido (R,R)-di-p-toluoiltartárico (F) por hidrólisis alcalina**

[00103] A un reactor cubierto (2 L) equipado con un agitador superior, termopar, condensador, y presión de nitrógeno positiva se carga metanol (500 ml), agua (140 ml) y se enfría la mezcla a $5 \pm 5^\circ \text{C}$. Se agregan píldoras de hidróxido de potasio (284.7 g, 2.263 mol) en 3-4 porciones. Se calienta la mezcla de reacción a $35 \pm 5^\circ \text{C}$ y se agrega el compuesto C (Esquema 2, 195.4 g, 0.650 mol). Se refluje la suspensión durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C , se agrega agua (385.0 g) seguida por ácido clorhídrico concentrado (325.0 g, 3.25 mol. 5.0 eq) a la mezcla de reacción. Se agrega acetato de etilo (600 ml) y se agita la mezcla durante 15 minutos y se filtra. Se lava la torta con acetato de etilo (1400 ml), se mantienen separados los lavados del líquido madre. Se dividen las capas filtradas y se extrae la capa acuosa con lavados del filtrado. Se concentran las capas orgánicas combinadas a un volumen de 450 ml. Se agrega acetato de etilo (850 ml) a la mezcla. Se concentra la solución a un volumen de 300 ml. Se destila el concentrado dos veces azeotrópicamente con isopropanol (750 ml). Se carga isopropanol (700 ml) al residuo y se calienta la mezcla a 70°C . Se clarifica la solución opaca por filtración sobre celita (16 g), y se lava con isopropanol (100 ml). Se calienta la solución de **II** (racémica) a 70°C y se agrega una solución de ácido di-p-toluoil-L-

tartárico (DTTA) (75.4 g, 0.165 mol, 0.30 eq) en isopropanol (600 ml) que mantiene la temperatura interna sobre 70°C.

[00104] Se agregan semillas y se le permite a la mezcla de reacción enfriar a $20 \pm 5^\circ \text{C}$ durante un periodo de 3 horas. El sólido **F** formado se recolecta por filtración (tiempo de filtración = 15 min, torta: ancho = 2.0 cm, diámetro = 11.5 cm). El crudo húmedo **F** (89.1 g) (87% de pureza quiral) se suspende en isopropanol (630 ml) y se calienta hasta reflujo durante 2 horas. Se le permite a la mezcla enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recolecta por filtración y se lava con isopropanol (155 ml). Después de secado a 40°C durante doce horas, **F** (65.8g, 24% de rendimiento, del rendimiento teórico de 50%) se obtiene con 92% de pureza quiral. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.86 (d, $j=8.0\text{Hz}$, 4H), 7.32 (d, $j=8.0\text{Hz}$, 4H), 7.14 (d, $j=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.81 (dd, $j=6.3$, 7.3Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.90 (dd, $j=13.8$, 36.2Hz, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.02-2.87 (m, 10H), 2.59 (t, $j=12.5\text{Hz}$, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.19-2.15 (m, 4H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 4H), 1.35-1.21 (m, 4H) ppm. HPLC quiral: quirobiótico V 3.9 x 150 mm 5 μm , eluyente 1 L de Metanol / 0.9g de $\text{NH}_4\text{CF}_3\text{CO}_2$, flujo: 1.5 ml, UV detect. 220 nm, Tiempo de retención: **E(S)** = 4.71 min, **E(R)** = 4.38 min.

Ejemplo 4

(-)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-

Decahidrociclopenta[c][[1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina sal de ácido (R,R)-di-p-toluoiltartárico (**F**) por hidrólisis ácida

[00105] El compuesto C (0.30 kg, 1.1 mol) se agrega a una mezcla de HCl concentrado (2.5 eq, 0.274kg, 2.77 moles) a 5-10° C y etanol (0.30L, 0.23 kg). Se refluje la suspensión durante 12-15 horas y se monitorea la reacción terminada por HPLC. Después de que se completa la reacción, se agrega acetato de etilo (0.802 kg, 0.90 L) durante 40 minutos. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtra y se lava con acetato de etilo (0.40 L, 0.356 kg) para producir la sal di-clorhídrica D (0.291 g, 87%). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.12 (m, 2H), 9.05 (m, 1H), 7.24 (d, j=7.23Hz, 1 H), 7.18 (d, j=6.4Hz, 1H), 6.92 (dd, j=6.4,7.3Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.93 (m, 1H), 2.67 (t, j=12.6Hz, 1 H), 2.24 (m, 2H), 2.01 (m, 1 H), 1.61 (m, 2H), 1.33 (m, 2H) ppm. Anal. calculado para C₁₃H₂₂Cl₂N₂: C, 59.80; H, 7.36; Cl, 23.54; N, 9.30. Encontrado: C, 59.82, H, 7.70; Cl, 23.42, N, 9.39.

[00106] Se calienta D a 75 ± 5° C en agua (0.870 L, 0.874 kg) para dar una solución. La base libre se genera en NaOH acuoso (0.249 kg 50/50 p/p de solución de hidróxido de sodio en 0.119 kg de agua) y se enfría a 35 ± 5° C en 1 hora antes se extrae con TBME (0.450 L, 0.329 kg). Después se cambia un solvente a isopropanol (0.92L, 0.710 kg), se concentra la capa orgánica a (0.5 L, 0.459 kg). Se agrega isopropanol (0.920 L, 0.710 kg) a la mezcla concentrada. Se agrega en forma de gota Ácido Di-p-toluoil-L-tartárico (DTTA) (0.23 eq, 0.101 kg, 0.26 mols) en solución de acetato de etilo (1.20 L, 1.02 kg) a la solución de base libre en 1 hora a 75 ± 5° C. Se enfría la solución a temperatura ambiente en 6 horas. Se filtra el producto y se lava con acetato de etilo (0.400 L, 0.352 kg). Finalmente, el F crudo

se resuspende en IPA (0.86 L, 0.667 kg) a reflujo durante 2 horas y luego se enfría a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtra el producto y se lava con iPA (0.153 kg, 0.2 L). El producto húmedo (223.7g) se seca en un horno de vacío durante 24 horas a 40 ° C para producir F (150.7g, 32.3 % de rendimiento de C). HPLC: 98.77%, Pureza Quiral: 90%.

Ejemplo 5

Clorhidrato de (-)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-Decahidrociclopenta[c][[1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina (G)

[00107] A una suspensión de F (72.0 g, 171 mmol) en acetato de etilo (860 ml) en un frasco de 2.0 L, se agrega HCl concentrado (20.0 g, 205 mmol, 1.2 eq.) a temperatura ambiente. Se refluje la suspensión durante 3 horas y se enfría a temperatura ambiente. Esta se filtra y se lava con acetato de etilo (115 ml) para producir la sal de clorhidrato cruda (46.0 g, G). Se calienta la última a 70° C en etanol (276 ml, prueba 200, se desnaturaliza con 4% acetato de etilo) y luego se agrega agua (22 ml). Se enfría la solución a 5° C durante 3 horas. Se filtra el producto y se lava con etanol (46 ml). El producto húmedo (34.6 g) se seca en un horno de vacío durante 20 horas a 40° C para producir G (32.0 g, rendimiento 70%) como un sólido blancuzco. HPLC (% de área): 99.45% de Pureza Quiral (HPLC): 99.9%.

[00108] Análisis de separación de tandas de G preparada de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 1, 2, 4, y 5 que se describen en la siguiente tabla:

Ensayos	Tanda 1	Tanda 2	Tanda 3	Tanda 4
Pureza (HPLC) (% de área)				
A) Impurezas Orgánicas totales	0.29%	0.43%	1.48%	0.51%
B) Impurezas Únicas Mayores	0.11 % ^a	0.21 % ^a	0.58% [RRT=3.31] _b	0.26% [RRT=3.31] _b
Contenido HCl (% en peso) (Ion Chrom.)	14.1%	14.0%	13.8%	14.0%
Contenido en Agua (p%, KF)	0.26%	0.10%	0.11%	0.12%
Pureza Quiral (área %)	No ensayado	No ensayado	0.06% Enantiómer o	0.12% Enantiómer o
Solventes Residuales (p%) (GC)				
Acetonitrilo	ND,	ND,	ND,	ND
Ciclopenteno	DL=5 No ensayado	DL=8 ppm No ensayado	DL=7 ppm ND,	DL=2 ppm ND,
Etanol	0.06%	0.18%	DL=0.0005% 0.48%	DL=0.0001% 0.21%
Acetato de etilo	0.001%	ND, DL=0.0010%	0.01%	0.002%
Isopropanol	ND, DL=0.00	ND, DL=0.0061%	ND, DL=0.0032%	ND, DL=0.0010%
metil éter t-butilo	No ensayado	No ensayado	No ensayado	DL= 0.0003%

ND = ninguno detectado.

DL = límite de detección

NMT = No más que.

RRT =Tiempo de retención relativo.

a: Se ensaya pureza por un método de desarrollo preliminar.

b: RRT Actual =3.22 (Variación debido a gradiente HPLC).

Ejemplo 6

(±)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-

Decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina

[00109] Se deja caer $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.2 ml, 17.5 mmol) en una mezcla de benzodiazepina (0.74g, 5 mmol), ciclopenteno (3.6 ml, 40.0 mmol), paraformaldehído (165 mg, 5.5 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente. Se calienta la mezcla a 45° C (baño de aceite) durante 5 h. Esta se concentra en vacío. Se toma el residuo con EtOAc (150 ml) y se lava primero con una mezcla de Na_2CO_3 acuoso y NaOH (200 ml), y luego con salina (200 ml). Se seca la capa orgánica y se agrega HCl (1 N en dietil éter, 10 ml) y se recolectan los precipitados resultantes por filtración. Se purifica la mezcla por cromatografía flash sobre gel de sílice (5-15% de MeOH en CH_2Cl_2) para producir **7** (0.70 g, 53% de rendimiento.)

Ejemplo 7

5-Bencil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina

[00110] Se disuelve N-Fenil-bencilo amina (4.58g, 25.00 mmol) en 57 ml de acetonitrilo bajo atmósfera de N_2 . Se agregan ciclopenteno (10.22g, 150.0 mmol) y paraformaldehído (788 mg, 26.25 mmol) en una porción. Se enfría la mezcla a 1.5° C y se agrega $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8.87g, 62.50 mmol) durante un periodo de 2 minutos. Se remueve el baño frío después de que se completa la adición (temp. de reacción=9°C). Se completa la reacción después de 2 horas (HPLC).

[00111] Se agrega NaOH (10.5g in 20 ml agua) y se agita la mezcla durante la noche. Se separan las capas. Se separa un sólido inorgánico por filtración y se extrae la capa orgánica con acetato de etilo (3 veces, 10 ml). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salina y se secan sobre MgSO_4 . La evaporación del solvente y cromatografía flash con Heptano/acetato de etilo da 5-Bencil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciclopenta[c]quinolina (5.97g, 91 % de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.51-7.19 (m, 5H), 7.05 (d, $j=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $j=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.57-6.52 (m, 2H), 4.50 (dd, $j=16.5$, 24.2Hz, 2H), 3.09 (dd, $j=5.0$, 11.7Hz, 1 H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.63-1.40 (m, 4H) ppm. LC-MS: (263m/z)

Ejemplo 8

5-Metil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciclopenta[c]quinolina

[00112] Se disuelve N-metil anilina (1.07g, 10.0 mmol) en 23 ml de acetonitrilo bajo atmósfera de N_2 . Se agregan ciclopenteno (4.08 g, 60.0 mmol) y paraformaldehído (300 mg, 10.0 mmol) en una porción. Se enfría la mezcla a 1.5°C y se agrega BF_3OEt_2 (3.55g, 25.0 mmol) durante un periodo de 2 minutos. Se remueve el baño frío después que se completa la adición (temp. de reacción= 9°C). La reacción se completa después de 2 horas (HPLC). Se agrega NaOH (10.5g in 20 ml agua) y se agita la mezcla durante la noche. Se separan las capas. Se separa un sólido inorgánico por filtración y se extrae la capa orgánica con acetato de etilo 3x10 ml. Se

lavan las capas orgánicas combinadas con salina y se secan sobre MgSO_4 . La evaporación del solvente y cromatografía flash con Heptano/acetato de etilo da 5-Metil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-ciclopenta[c]quinolina (1.08g, 57% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.04-6.96 (m, 2H), 6.63-6.58 (m, 2H), 2.98- 2.78 (m, 2H), 2.63 (t, $j=9.93\text{Hz}$, 1 H), 2.33 (m, 1H), 2.13 (9m, 1 H), 1.93 (m, 1H), 1.60- 1.34 (m, 4H) ppm.

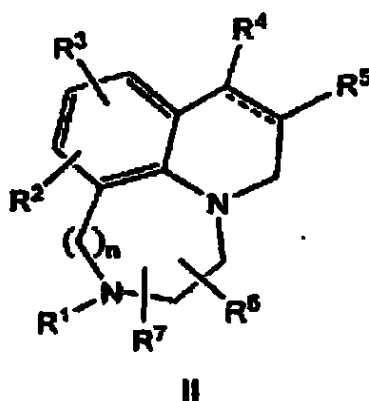
LC-MS: (187m/z)

122

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Un método para preparar un compuesto de la fórmula II:



En donde

R¹ es alquilo, alcanilo, aroilo, carboalcoxi, o carboalcoxiarilo;

R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboxamido, carboalcoxi, perfluoroalquilo, ciano, alcanosulfonamido, alcanesulfonil, alcanamido, amino, alquiloamino, dialquiloamino, perfluoroalcoxi, alcaniloalcoxi, alcanilo, aroilo, arilo, ariloalquilo, heteroarilo, o heteroariloalquilo;

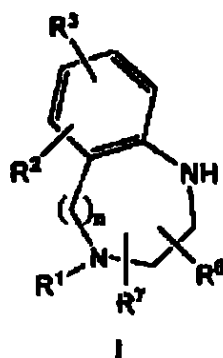
R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno o alquilo;

n es 1 o 2;

123

... 00123

R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo o, tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción cíclica que es cicloalquilo, cicloalquenilo, un alquilo bicíclico puenteado, un alquenilo bicíclico puenteado, piranilo o tiopiranilo en el que el átomo de azufre se oxida opcionalmente con sulfóxido o la sulfona; y la línea punteada representa un doble enlace opcional, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:



En donde: n , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 y R^7 son como se definió anteriormente,

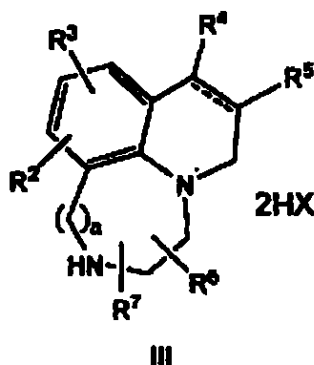
Con al menos un equivalente de formaldehído y un reactivo que tiene la fórmula $R^4-CH=CH-R^5$ o fórmula $R^4-C\equiv C-R^5$, en donde R^4 y R^5 son como se definió aquí, en la presencia de un ácido de Lewis y un solvente de la reacción para formar un compuesto de la fórmula II, que suministra el equivalente de formaldehído en la forma sólida por lo menos antes de la reacción.

2. El método de la reivindicación 1 en donde el equivalente de formaldehído comprende paraformaldehído.

3. El método de la reivindicación 1 o reivindicación 2 En donde el solvente de reacción comprende un alquilnitrilo.
4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R^1 es acetilo.
5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^4 y R^5 , tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción ciclopentilo.
6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R^2 , R^3 , R^6 y R^7 son hidrógeno.
7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde n es 1.
8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde el solvente de reacción comprende al menos cerca de 90% en peso de acetonitrilo.
9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el rendimiento del compuesto de fórmula II es mayor de aproximadamente el 60%.
10. Un producto producido por el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

00125

11. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II con un ácido que tiene un pKa menor de 1 para formar una sal bis de la fórmula III:

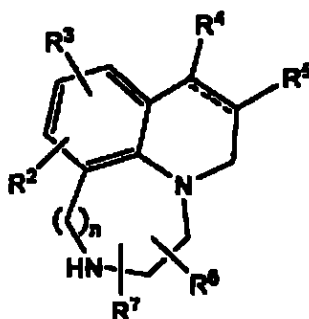


En donde X es un contraión de un ácido que tiene un pKa menor de 1.

12. El método de la reivindicación 11 en donde X es a halógeno, hidrogensulfato, o un alquilo- o arilo sulfonato.
13. El método de la reivindicación 11 en donde el ácido es ácido clorhídrico.
14. Un producto producido por el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13.
15. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 que comprende además hacer reaccionar la sal bis de la fórmula III con una base para formar una base libre de la fórmula IV:

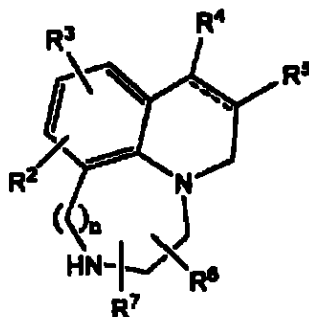
* 00126

126



IV.

16. El método de la reivindicación 15 en donde la base es hidróxido de sodio acuoso.
17. El método de la reivindicación 15 o reivindicación 16 en donde la base libre de la fórmula IV se extrae con un solvente de extracción que es inmisible con agua.
18. El método de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula II con una base para formar una base libre de la fórmula IV:

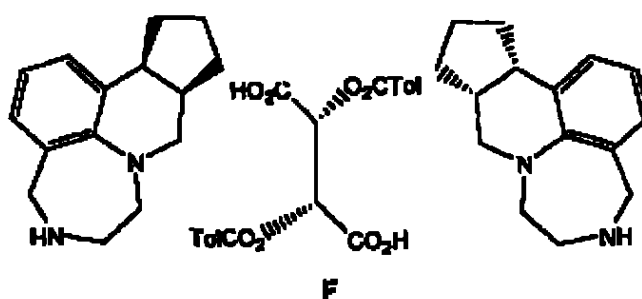


IV.

19. El método de la reivindicación 18 en donde la base comprende una base inorgánica fuerte.
20. El método de la reivindicación 18 o reivindicación 19 en donde la base y el compuesto de la fórmula II están en contacto en la presencia de un solvente polar.

127

21. El método de la reivindicación 20 en donde la base es hidróxido de potasio y el solvente polar comprende metanol.
22. Un producto producido por el método de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21.
23. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21 que comprende adicionalmente hacer reaccionar la base libre de la fórmula IV con un ácido de resolución quirral para formar una sal diastereomérica.
- 24 El método de la reivindicación 23 en donde el ácido de resolución quirral es un ácido carboxílico mono funcional, un ácido carboxílico difuncional, un ácido sulfónico, ácido fosfónico, o combinaciones de estos.
25. El método de la reivindicación 23 o reivindicación 24 en donde la base libre de la fórmula IV y el ácido de resolución quirral se hacen reaccionar en la presencia de un solvente polar que es capaz de disolver el compuesto de la fórmula IV y es capaz de cristalizar la sal diastereomérica de estos.
26. El método de la reivindicación 25 en donde el ácido es ácido tartárico ditoluoilo y el solvente polar comprende isopropanol, acetato de etilo o combinaciones de estos.
27. El método de la reivindicación 25 en donde la sal diastereomérica producida es al menos una de la fórmula F:



En donde Tol es un grupo toluoilo.

28. Un producto producido por el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27.
29. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27 que comprende adicionalmente poner en contacto la sal diastereomérica y un ácido que tiene un pKa menor que el ácido resolverte quirral para formar la sal enantiomérica correspondiente.
30. El método de la reivindicación 29 en donde la sal diastereomérica y el ácido se ponen en contacto en la presencia de un solvente polar capaz de cristalizar la correspondiente sal enantiomérica de estos.
31. El método de la reivindicación 30 en donde el ácido es ácido clorhídrico y el solvente polar comprende acetato de etilo.
32. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31 que comprende adicionalmente

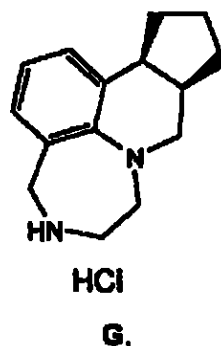
.. 00129

120

cristalizar la sal enantiomérica de una solución que comprende alcohol acuoso.

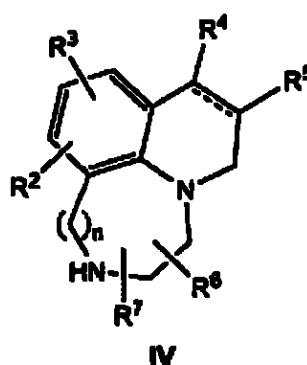
33. Un producto producido por el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32.

34. El método de las reivindicaciones 29 a 32 en donde la sal enantiomérica es al menos un compuesto de la fórmula G:



35. Un producto producido por el método de la reivindicación 34.

36. Un método para preparar un compuesto de la fórmula IV:



En donde:

139

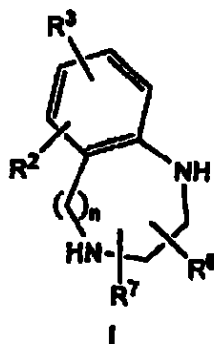
R^2 y R^3 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboxamido, carboalcoxi, perfluoroalquilo, ciano, alcanosulfonamido, alcanesulfonil, alcanamido, amino, alquiloamino, dialquiloamino, perfluoroalcoxi, alcanoilooxi, alcanoil, aroilo, arilo, ariloalquilo, heteroarilo, o heteroariloalquilo;

R^6 y R^7 son, independientemente, hidrógeno o alquilo;

n es 1 o 2;

R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo o, tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción cíclica que es cicloalquilo, cicloalqueno, un alquilo bicíclico puenteado, un alqueno bicíclico puenteado, piranilo o tiopiranilo en el que el átomo de azufre se oxida opcionalmente con la sulfona o sulfóxido; y

la línea punteada representa un doble enlace opcional, el cual comprende hacer reaccionar el compuesto de la fórmula I



En donde n , R^2 , R^3 , R^6 y R^7 son, como se definió anteriormente,

Con al menos un equivalente de formaldehído y un reactivo que tiene fórmula $R^4-CH=CH-R^5$ o fórmula $R^4-C\equiv C-R^5$, en la presencia de un ácido de Lewis y un solvente de reacción para formar un compuesto de la fórmula IV,

que suministra el formaldehído equivalente en forma de sólido al menos antes de la reacción.

37 El método de la reivindicación 36 en donde el equivalente de formaldehído comprende paraformaldehído.

38. El método de la reivindicación 36 o reivindicación 37 en donde el solvente de reacción comprende un alquilnitrilo.

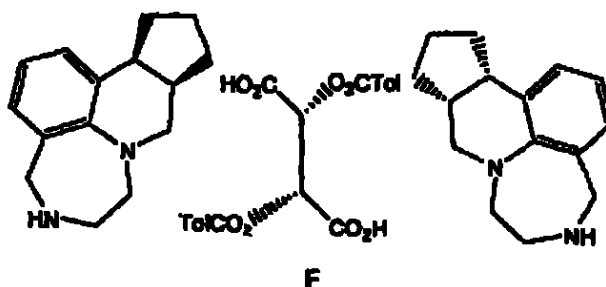
39. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38 en donde R^4 y R^5 , tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción ciclopentilo.

40. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39 en donde R^2 , R^3 , R^6 y R^7 son hidrógeno.

41 El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40 en donde n es 1.

42. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40 en donde el solvente de reacción comprende al menos cerca de 90% en peso de acetonitrilo.

43. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 42 que comprende adicionalmente contactar la base libre de la fórmula IV con un ácido de resolución quiral para formar una sal diastereomérica.
44. El método de la reivindicación 43 en donde el ácido de resolución quiral es ácido tartárico ditoluoilo.
45. El método de la reivindicación 44 en donde la sal diastereomérica producida es al menos una del la fórmula F:



En donde ToI es un grupo toluido.

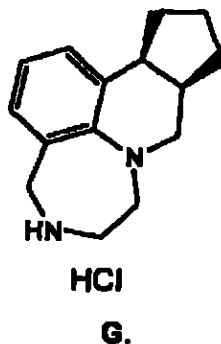
46. Un producto producido por el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 43 a 45.
47. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 43 a 45 que comprende adicionalmente poner en contacto la sal diastereomérica con un ácido que tiene un pKa menor que el ácido de resolución quiral para formar una sal enantiomérica correspondiente.
48. El método de la reivindicación 47 en donde el ácido comprende ácido clorhídrico, y la sal diastereomérica y el ácido se

pone en contacto en la presencia de un solvente polar que comprende acetato de etilo.

49. Un producto producido por el método de la reivindicación 47 o reivindicación 48.

50. El método de la reivindicación 47 o reivindicación 48 que comprende adicionalmente cristalizar la sal enantiomérica de una solución que comprende un alcohol acuoso.

51. El método de la reivindicación 50 en donde la sal enantiomérica cristalizada es al menos una del compuesto de la fórmula G:

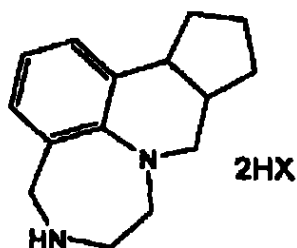


52. Un producto producido por el método de la reivindicación 50 o reivindicación 51.

53. Un compuesto que tiene la fórmula:

134

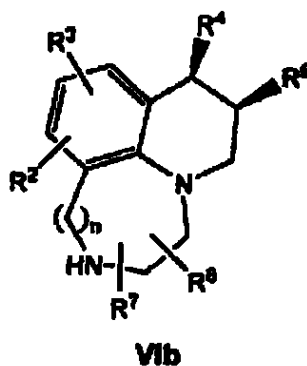
... 00134



En donde X es un contraión de un ácido que tiene un pKa menor de 1.

54. El compuesto de la reivindicación 53 en donde X es Cl.

55. Una composición que comprende una sal diastereomérica de un ácido diaroilo-L-tartárico y una base libre de la fórmula VIb:



En donde:

R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboxamido, carboalcoxi, perfluoroalquilo, ciano, alcanosulfonamido, alcanesulfonil, alcanamido, amino, alquiloamino, dialquiloamino, perfluoroalcoxi, alcanoilooxi, alcanoil, aroilo, arilo, ariloalquilo, heteroarilo, o heteroariloalquilo;

139

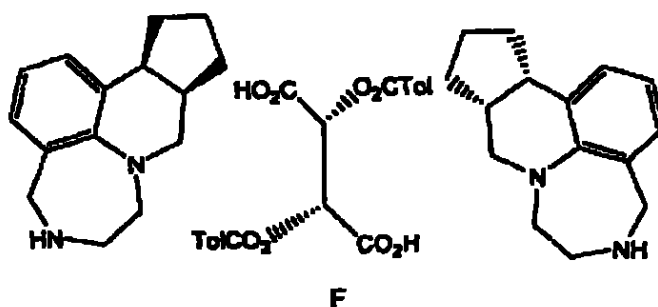
R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo o, tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción cíclica que se selecciona de cicloalquilo, cicloalquenilo, un alquilo bicíclico puenteado, un alquenilo bicíclico puenteado, piranilo o tiopiranilo en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente por la sulfona o sulfóxido; y la línea punteada representa un doble enlace opcional;

R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno o alquilo; y

n es 1 o 2.

56. La sal diastereomérica de la reivindicación 55 en donde el ácido tartárico diarilo es un ácido ditoluoil-L-tartárico.

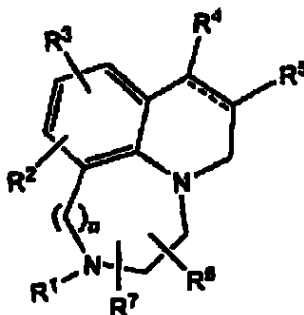
57. La sal diastereomérica de la reivindicación 55 que tiene fórmula F:



En donde ToI es un grupo toluoilo.

58. Una composición que comprende:

- a) Al menos aproximadamente 90 por ciento del área de HPLC del compuesto de la fórmula II:



II

En donde:

R¹ es alquilo, alcanoilo, aroilo, carboalcoxi, o carboalcoxiarilo;

R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboxamido, carboalcoxi, perfluoroalquilo, ciano, alcanosulfonamido, alcanesulfonil, alcanamido, amino, alquiloamino, dialquiloamino, perfluoroalcoxi, alcanoilooxi, alcanoilo, aroilo, arilo, ariloalquilo, heteroarilo, o heteroariloalquilo;

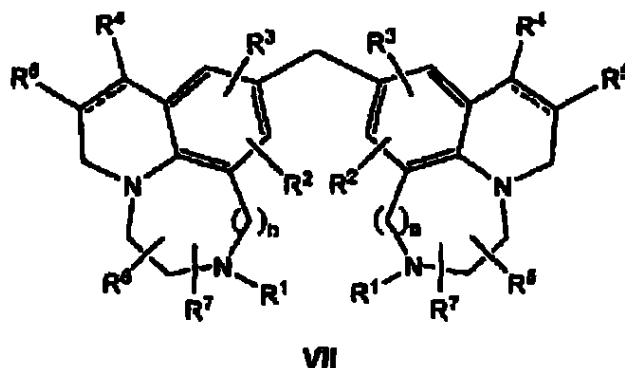
R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo o, tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción cíclica seleccionada de cicloalquilo, cicloalqueno, un alquilo bicíclico puenteado, un alqueno bicíclico puenteado, piranilo o tiopiranilo en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente por la sulfona o sulfóxido;

la línea punteada representa un doble enlace opcional;

R^6 y R^7 son, independientemente, hidrógeno o alquilo; y

n es 1 o 2; y

b) Un compuesto de la fórmula VII:

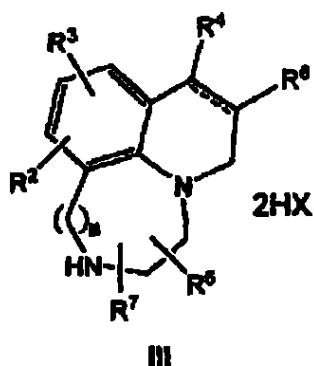


Es menor de una cantidad de aproximadamente 10 por ciento de área de HPLC.

59. La composición de la reivindicación 58 en donde R^1 es acetilo, R^2 , R^3 , R^6 y R^7 son hidrógeno, n es 1, y R^4 y R^5 , tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción de ciclopentilo.

60. Una composición que comprende:

a) Un compuesto de la fórmula III:



En donde:

R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboxamido, carboalcoxi, perfluoroalquilo, ciano, alcanosulfonamido, alcanesulfonil, alcanamido, amino, alquiloamino, dialquiloamino, perfluoroalcoxi, alcanoilooxi, alcanoil, aroilo, arilo, ariloalquilo, heteroarilo, o heteroariloalquilo;

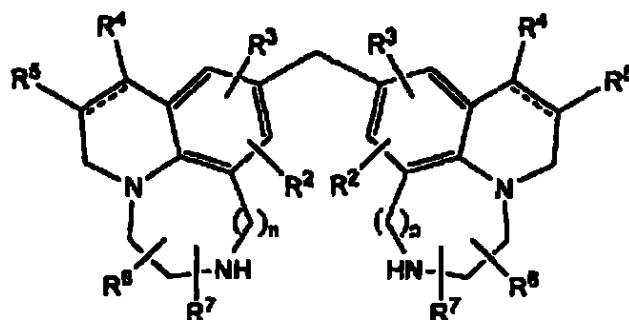
R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo o, tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción cíclica seleccionada de cicloalquilo, cicloalqueno, un alquilo bicíclico puenteado, un alqueno bicíclico puenteado, piranilo o tiopiranilo en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente por la sulfona o sulfóxido; y la línea punteada representa un doble enlace opcional;

R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno o alquilo;

n es 1 o 2; y

X es un contraión de un ácido que tiene un pKa menor de 1; y

b) Un compuesto de la fórmula:



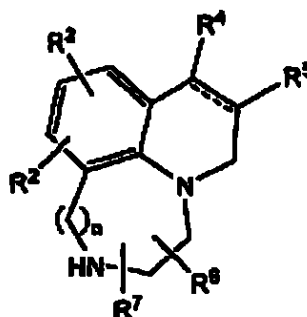
O una sal de estas, en menor cantidad de aproximadamente 10 por ciento de área HPLC.

61. La composición de la reivindicación 60 en donde cada uno de R², R³, R⁶ y R⁷ es hidrógeno, n es 1, X es Cl, y R⁴ y R⁵, tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción de ciclopentilo.

62. Una composición comprende:

a) Una sal diastereomérica de un ácido tartárico diaroilo y una base libre de la fórmula IV:

no 140



IV

En donde:

R^2 y R^3 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboxamido, carboalcoxi, perfluoroalquilo, ciano, alcanosulfonamido, alcanesulfonil, alcanamido, amino, alquiloamino, dialquiloamino, perfluoroalcoxi, alcanoilooxi, alcanoil, aroilo, arilo, ariloalquilo, heteroarilo, o heteroariloalquilo;

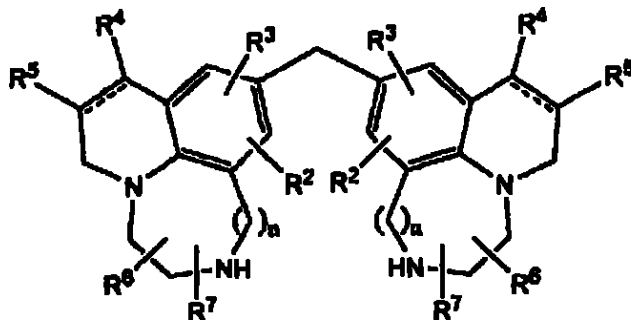
R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo o, tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción cíclica seleccionada de cicloalquilo, cicloalqueno, un alquilo bicíclico puenteado, un alqueno bicíclico puenteado, piranilo o tiopiranilo en donde el átomo de azufre se oxida opcionalmente por la sulfona o sulfóxido; y la línea punteada representa un doble enlace opcional;

R^6 y R^7 son, independientemente, hidrógeno o alquilo; y

n es 1 o 2; y

001 141

b) Un compuesto de la fórmula

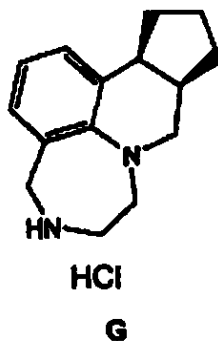


O una sal de estas que es menor de una cantidad de aproximadamente 10 por ciento de área de HPLC.

63. La composición de la reivindicación 62 en donde el ácido tartárico diaroilo es un ácido di-p-toluoil-L- tartárico; cada uno de R^2 , R^3 , R^6 y R^7 es hidrógeno; n es 1; y R^4 y R^5 , tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción ciclopentilo.

64. Una composición comprende:

a) Un compuesto de la fórmula G:



142

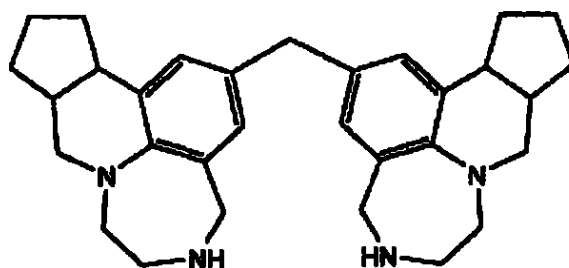
no 12

y

b) Uno o más de las impurezas orgánicas en una cantidad total de aproximadamente 2 por ciento de área de HPLC o menos, o uno o más de los solventes residuales en una cantidad total de aproximadamente 1.0 por ciento en peso o menos, o las combinaciones de estos.

65. La composición de la reivindicación 64 en donde el compuesto G se presenta en una cantidad de al menos aproximadamente 96.5 por ciento en peso sobre una base anhidra, basado en el peso total de la composición.

66. La composición de la reivindicación 64 en donde las impurezas orgánicas o los solventes residuales comprenden al menos un compuesto de etanol, acetato de etilo, isopropanol, metanol, o dímero de la fórmula:

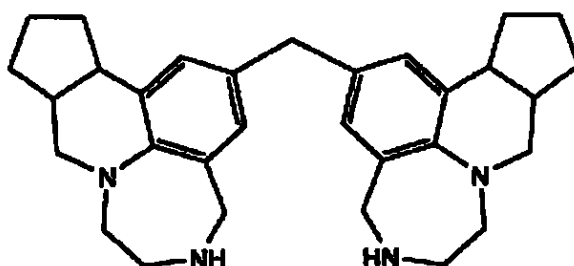


O una sal de estas.

67. La composición de la reivindicación 64 en donde las impurezas orgánicas o los solventes residuales comprenden al menos uno del compuestos dímero, o una sal de estos, o etanol.

68. La composición de la reivindicación 64 en donde la impureza orgánica mayor única se presenta en una cantidad de aproximadamente 0.6 por ciento del área de HPLC o menos.

69. La composición de la reivindicación 68 en donde la impureza orgánica mayor es un compuesto de la fórmula:



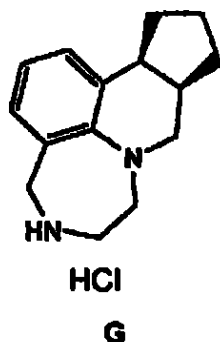
O una sal de estos.

70. La composición de la reivindicación 64 en donde el total de los solventes residuales están presentes en una cantidad de 0.5 por ciento en peso o menos.

71. La composición de la reivindicación 70 en donde el solvente residual comprende etanol.

72. Una composición comprende

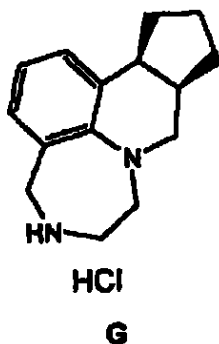
a) Un compuesto de la fórmula G:



Y

b) Agua en una cantidad de aproximadamente 2.0 por ciento en peso o menos, basado en el total del peso de la composición.

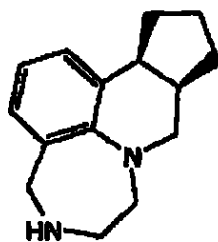
73. Un compuesto de la fórmula G:



En la forma de cristales en forma de aguja.

74. El compuesto de la reivindicación 73 en donde los cristales en forma de aguja se reducen para tener una proporción de aspecto de menos de aproximadamente 3.

75. Un compuesto de la fórmula G:



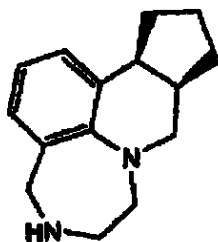
HCl

G

Que tiene un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 25 micrones.

76. El compuesto de la reivindicación 75 en donde 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 70 micrones.

77. Una composición comprende un compuesto de la fórmula G:



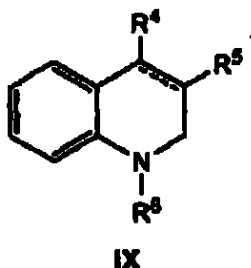
HCl

G

En donde el contenido de cloruro de hidrógeno es de aproximadamente 12.8 por ciento en peso a aproximadamente 14.8 por ciento en peso medido por cromatografía de ión, basada en el total del peso de la composición.

78. La composición de la reivindicación 77 en donde el compuesto de la fórmula G tiene una pureza quiral de al menos de aproximadamente 99.5 por ciento del área de HPLC en la composición.

79. Un método para preparar un compuesto de la fórmula IX

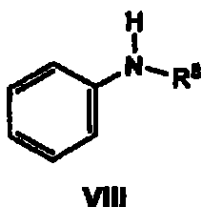


En donde:

R⁶ es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada; un grupo hetero-alquilo sustituido; un grupo arilo o un grupo ariloalquilo; y

R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción cíclica que es cicloalquilo, cicloalquenilo, un alquilo bicíclico puenteado, un alquenilo bicíclico puenteado, piranilo o tiopiranilo en el que el átomo de azufre se oxida opcionalmente por sulfona o sulfóxido,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII:



Con un reactivo que tiene la fórmula R⁴-CH=CH-R⁵ o fórmula R⁴-C≡C-R⁵ en la presencia de un ácido de Lewis, un formaldehído equivalente, y un solvente de reacción, para formar un

compuesto de la fórmula IX que suministra el formaldehído equivalente en una forma sólida al menos antes de la reacción.

80. El método de la reivindicación 79 en donde el reactivo es ciclopenteno; el ácido de Lewis es trifluoruro de boro; el formaldehído equivalente es paraformaldehído; el solvente de reacción es acetonitrilo; R⁴ y R⁵ juntos forman una porción ciclopentilo; y R⁶ es metilo o benzilo.
81. Un producto producido por el método de la reivindicación 79 o reivindicación 80.

PROCES PARA PREPARAR COMPUESTOS DE QUINOLINA Y PRODUCTOS**OBTENIDOS DE ESTOS****RESUMEN**

Se suministran métodos para sintetizar compuestos que contienen tetrahydroquinolina, junto con intermediarios sintéticos y productos asociados con tales métodos.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2005/040062

00120

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To:

ROBIDOUX, Andrea, L., C.
Choate, Hall & Stewart LLP
Two International Place
Boston, MA 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 28 February 2006 (28.02.2006)	
Applicant's or agent's file reference 2004658-0164	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/040062	International filing date (day/month/year) 04 November 2005 (04.11.2005)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 05 November 2004 (05.11.2004)
Applicant WYETH, A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
05 November 2004 (05.11.2004)	60/625,300	US	03 January 2006 (03.01.2006)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Carlos Roy - Gijsbertus Beijer

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Telephone No. +41 22 338 95 61

Facsimile No. +41 22 338 82 70

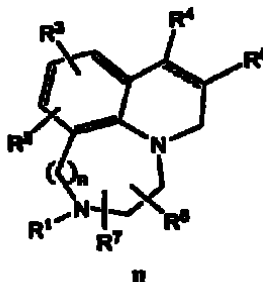
Form PCT/IB/304 (October 2005)

CRLUNYHP

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:	C07D 471/08, A61K 31/5513, A61P 25/18, A61P 3/04
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)	WYETH
(30) Prioridad (31) No. 60/625,300	32) Fecha 05/11/04	(33) País US
	(72) Inventor(es)	DEHNHARDT, Christoph MEGATI, Sreenivasulu SUN, Jerry
	(74) Apoderado:	ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05/06/07	(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha:	18/05/06
Fecha de presentación de la solicitud: 04/11/05	N° publicación:	WO 2006/052768
No. de solicitud PCT/US2005/040062		
(54) Título: PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE QUINOLINA Y PRODUCTOS OBTENIDOS DE ESTOS		

Reivindicación(es):

1. Un método para preparar un compuesto de la fórmula II:



En donde

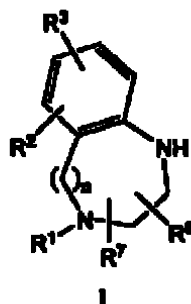
R¹ es alquilo, alcanilo, aroilo, carboalcóxil, o carboalcóxilarilo;

R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, carboxamido, carboalcoxi, perfluoroalquilo, ciano, alcanosulfonamido, alcanesulfonilo, alcanamido, amino, alquiloamino, dialquiloamino, perfluoroalcoxi, alcanoliloxi, alcanolilo, aroilo, arilo, ariloalquilo, heteroarilo, o heteroariloalquilo;

R⁶ y R⁷ son, Independientemente, hidrógeno o alquilo;

nos 1 o 2:

R⁴ y R⁵ son, Independientemente, hidrógeno o alquilo o, tomados juntos con los carbonos a los cuales ellos se unen, forman una porción cíclica que es cicloalquilo, cicloalquenilo, un alquilo bicíclico puentado, un alquenilo bicíclico puentado, piranilo o tiopiranilo en el que el átomo de azufre se oxida opcionalmente con sulfóxido o la sulfona; y la línea punteada representa un doble enlace opcional, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:



En donde: n , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 y R^7 son como se definió anteriormente,

Con el menos un equivalente de formaldehído y un reactivo que tiene la fórmula $R^4-CH=CH-R^5$ o fórmula $R^4-C\equiv C-R^5$, en donde R^4 y R^5 son como se definió aquí, en la presencia de un ácido de Lewis y un solvente de la reacción para formar un compuesto de la fórmula II, que suministra el equivalente de formaldehído en la forma sólida por lo menos antes de la reacción.

Letras Folas 151 y 152
"Together"

151

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-044407-00000-0000

Fecha: 2007-05-04 16:07:09 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

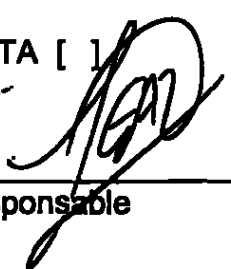
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 04 MAYO 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

152

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO

REFERENCIA	Radicación No.	07 44407
	Solicitud internacional	PCT/US2005/040062
	Fecha inicio fase nacional	05/06/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	07952

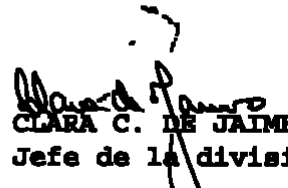
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 6 JUL 2004.
adpall

